

**KORELASI ANTARA GULA DARAH PUASA (GDP) DENGAN
KADAR CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL (EPC)
PADA PASIEN SINDROM METABOLIK**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum



Oleh:

KRISSANTIAS SUTANTO

0910713018

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2013

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

KORELASI ANTARA GULA DARAH PUASA (GDP) DENGAN
KADAR CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL (CEPs)
PADA PASIEN SINDROM METABOLIK

Oleh:

Krissantias Sutanto

NIM: 0910713018

Telah Diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 26 Februari 2013

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD

NIP.19771013 200912 2 002

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD

Dr.dr. Retty Ratnawati,

M.Sc

NIP. 19750508 200912 2 002

NIP. 19550201 198503 2

001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Kedokteran

Prof.Dr.dr Teguh W. Sardjono, DTM&H,Msc,Sp,ParK

NIP. 19520410 198002 1 001

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan berkat dan anugerah-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul “Korelasi antara Gula Darah Puasa (GDP) dengan Kadar *Circulating Endothelial Progenitor Cell (CEPs)* pada Pasien Sindrom Metabolik”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa gula darah puasa (GDP) merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kardiovaskuler pada pasien sindrom metabolik, sedangkan kadar *circulating Endothelial Progenitor Cell (CEPs)* merupakan faktor ateroprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara GDP dan kadar *circulating EPC* pada pasien sindrom metabolik.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah memberikan kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Dr.dr.Retty Ratnawati, M.Sc, sebagai pembimbing kedua yang memberi informasi terkait analisis data dan membantu dalam penyelesaian Tugas Akhir.
4. dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD, KEMD, yang telah memberikan ide dan bimbingan dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, Tim Etik FKUB, dan Tim Pendidikan dan Penelitian RSSA.

6. Segenap perawat di Poli Endokrinologi RSSA dan Laboratorium Sentral RSSA yang telah membantu penyelesaian Tugas Akhir ini.
7. Bapak Satuman dan segenap analis di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu menyediakan reagens dan alat-alat kebutuhan penelitian.
8. Bapak Yuda dan segenap analis di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu dalam pembacaan kadar CEPs.
9. Seluruh responden yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.
10. Kedua orang tua saya, Limas Sutanto dan Susy Salim; serta kedua kakak saya, Krissainsius Iko Sutanto dan Krisadelfa Sutanto, atas segala dukungannya.
11. Teman-teman seperjuangan Tiara, Nindy, Lita, Tjok, dan Rifqi atas saran, dukungan, dan bantuan lainnya.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, Februari

2013

Penulis

ABSTRAK

Sutanto, Krissantias. 2013. **Korelasi antara Gula Darah Puasa (GDP) dengan kadar *Circulating Endothelial Progenitor Cell (CEPs)* pada Pasien Sindrom Metabolik**. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pembimbing: (1) dr. Laksmi Sasirani, Sp.PD; (2) DR. dr. Retty Ratnawati, M.Sc.

Pasien dengan Sindrom Metabolik diketahui memiliki resiko yang tinggi terhadap penyakit vaskuler. *Circulating Endothelial Progenitor Cells (CEPs)* dilaporkan menjadi salah satu indikator pada kerusakan vaskuler. CEPs juga melindungi pembuluh darah dari kerusakan vaskuler. Selain melindungi pembuluh darah CEPs juga dapat memperbaiki disfungsi endotel. Penelitian ini mengukur kadar CEPs pada darah pasien dengan jumlah sampel 45 responden (22 laki-laki dan 23 perempuan; usia 55 ± 7 tahun) dengan Sindrom Metabolik. Metode: CEPs diisolasi dari pembuluh darah perifer dan dihitung kadarnya dengan metode *flowcytometry* dengan marker CD34 dan VEGFR. Kadar gula darah puasa dan kadar CEPs dihitung di laboratorium. Hasil: Pasien dengan Sindrom Metabolik memiliki penurunan kadar CEPs (median 0,01%, $p < 0,05$). Penurunan kadar CEPs berkorelasi dengan tingginya kadar gula darah puasa. Kesimpulan: penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar gula darah puasa pada pasien sindrom metabolik dapat menyebabkan kerusakan vaskuler karena kadar CEPs yang rendah dalam darah.

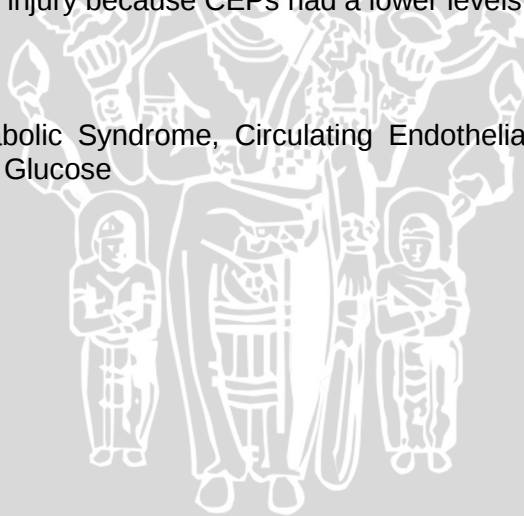
Kata Kunci: Sindrom Metabolik, *Circulating Endothelial Progenitor Cells (CEPs)*, Gula Darah Puasa

ABSTRACT

Sutanto, Krissantias. 2013. **Correlation Between The Fasting Blood Glucose Levels and The Circulating Endothelial Progenitor Cell (EPC) Levels in Metabolic Syndrome Patients.** Final Assigment, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Laksmi Sasiarini,Sp.PD; (2) DR. dr. Retty Ratnawati,M.Sc.

Patients with Metabolic Syndrome are well known to be at high risk for vascular disease. Circulating Endothelial Progenitor Cells (CEPs) have been reported to be an indicator of vascular injury. CEPs also protect vessels from vascular injury and can repair any endothelial dysfunction. We investigated the presence of CEPs in the peripheral blood of 45 patients (22 males and 23 females; ages 55 ± 7 years old) with Metabolic Syndrome. Methods: CEPs were isolated from peripheral blood and examined by flowcytometry with markers CD34 and VEGFR. Fasting blood glucose level and CEPs level were examined at laboratory. Results: Patients with Metabolic Syndrome had an elevated number of CEPs (median 0,01%, $p < 0,05$). The decrease in CEPs correlate with the higher levels of fasting blood glucose. Conclusions: Our study suggests that the increased of fasting blood glucose level, in patients with Metabolic Syndrome may reflect to vascular injury because CEPs had a lower levels in blood.

Keyword: Metabolic Syndrome, Circulating Endothelial Progenitor Cells (CEPs), Fasting Blood Glucose



DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Persetujuan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sindroma Metabolik	5
2.2 Aterosklerosis	9
2.2.1 Epidemiologi Aterosklerosis	9
2.2.2 Patofisiologi Aterosklerosis	10
2.2.3 Faktor-faktor yang Berperan pada Aterosklerosis	13
2.3 Gula Darah	14
2.4 Gula Darah Puasa	14
2.4.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Gula Darah Puasa	15
2.4.2 Gula Darah dan Diabetes Mellitus Tipe 2	16
2.5 Circulating Endothelial Progenitor Cell	17
2.5.1 Definisi	17
2.5.2 Sistem Klasifikasi Endothelial Progenitor Cell	19
2.5.3 Klasifikasi Endothelial Progenitor Cell	19
2.5.3.1 Early Endothelial Progenitor Cell (Early EPC)	19
2.5.3.2 Endothelial Outgrowth Cell (EOC atau Late EPC)	20
2.5.3.3 Circulating Endothelial Progenitor Cell (Circulating EPC)	23
2.5.4 Metode Penghitungan Endothelial Progenitor Cell	24
2.5.5 Marker CEPs	26
2.5.5.1 CD34	26
2.5.5.2 VEGF	27
2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi CEPs	28
2.7 Faktor-faktor yang Terkait antara Gula Darah Puasa dan CEPs pada SM31	

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	33
3.2 Hipotesis Penelitian	34

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....	35
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
4.3 Variabel Penelitian.....	36
4.3.1 Variabel Bebas.....	36
4.3.2 Variabel Terikat.....	36
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	37
4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian.....	37
4.5.1 Bahan	37
4.5.2 Instrumen Penelitian	37
4.5.2.1 Pengambilan Sampel.....	37
4.5.2.2 Pemeriksaan GDP	38
4.5.2.3 Pemeriksaan CEPs.....	38
4.6 Definisi Operasional	38
4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data.....	40
4.7.1 Prosedur Penelitian.....	40
4.7.1.1 Prosedur Pemeriksaan GDP.....	41
4.7.1.2 Metode Isolasi PBMC.....	41
4.7.1.3 Prosedur Pemeriksaan CEPs.....	42
4.7.2 Cara Pengumpulan Data.....	43
4.8 Analisis Data.....	43

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Data Hasil Penelitian.....	45
5.1.1 Identifikasi Kadar Gula Darah Puasa	45
5.1.2 Identifikasi Kadar CEPs	45

5.2 Analisis Data.....	47
------------------------	----

BAB VI PEMBAHASAN

.....	51
-------	----

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan.....	58
7.2 Saran.....	58

Daftar Pustaka	59
----------------------	----

Lampiran

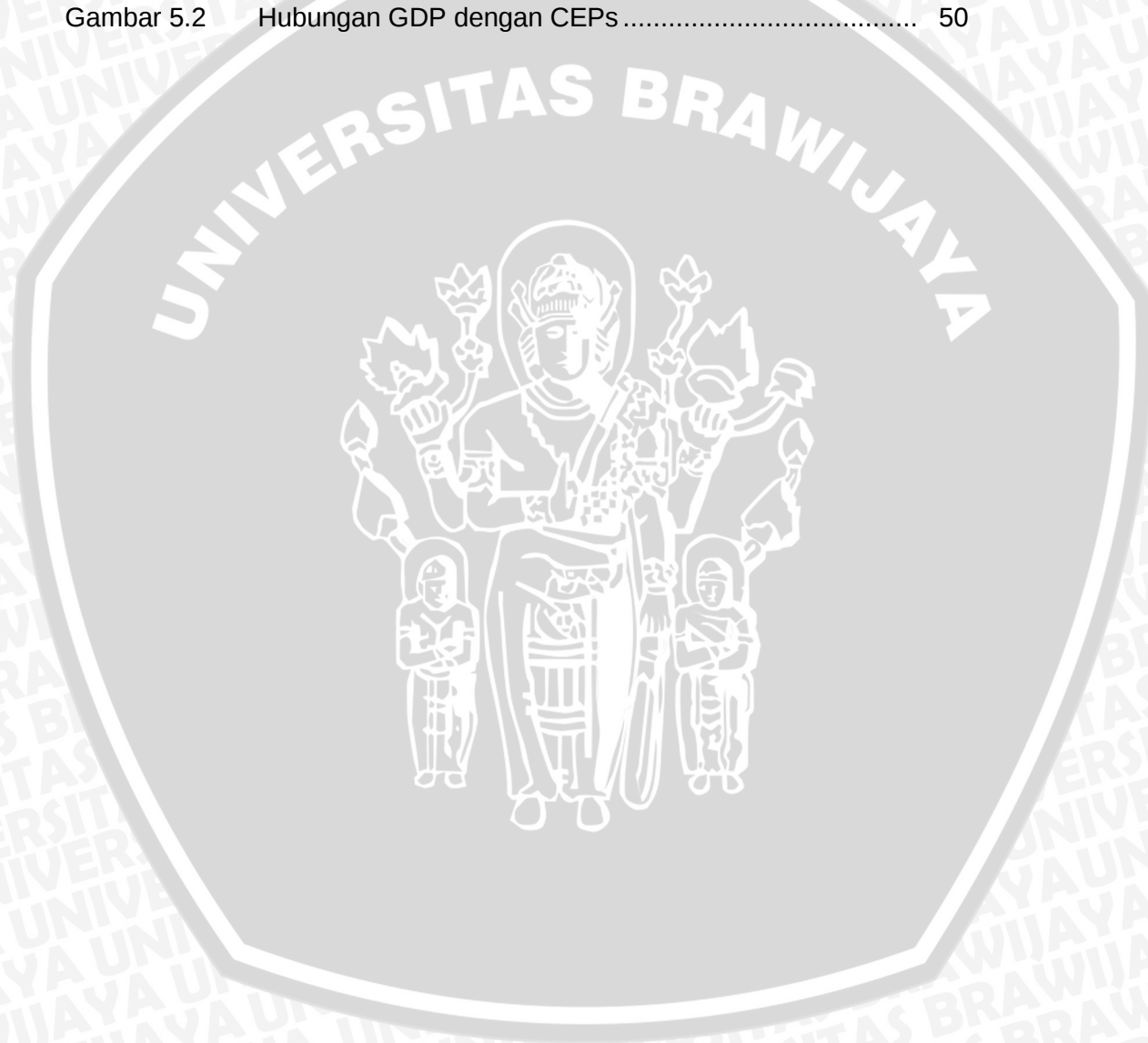
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Sindroma Metabolik.....	6
Tabel 2.2 Batas Lingkar Pinggang untuk Obesitas Sentral/Abdominal..	8
Tabel 2.2.3 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler Aterosklerotik.....	13
Tabel 2.4.2 Kriteria Diagnosis Diabetes WHO	17
Tabel 2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi EPC	31
Tabel 5.1.3 Hasil Uji Analisis.....	47



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Kriteria Diagnosis SM.....	8
Gambar 2.2 Penyebab Kematian Utama di AS Tahun 2000	10
Gambar 2.5.3.2 Perbedaan antara Early EPC dan EOC (Late EPC)	22
Gambar 2.5.4.1 EPC: Sel berbentuk spindle dengan koloni berbentuk bulat dalam kultur in vitro pada hari ke-5.....	25
Gambar 2.5.4.2 EPC: Sel berbentuk <i>cobblestone</i> dalam kultur in vitro pada hari ke-19.....	25
Gambar 5.1 Hasil <i>Flowcytometry</i> dari Responden R30.....	46
Gambar 5.2 Hubungan GDP dengan CEPs	50



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindroma Metabolik adalah kumpulan gejala dari berbagai faktor resiko kardiometabolik antara lain obesitas sentral, resistensi insulin (RI), intoleransi glukosa, dislipidemia, *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*, dan hipertensi. Peningkatan prevalensi obesitas di dunia menyebabkan peningkatan prevalensi sindroma metabolik (Bruce *et al*, 2009). Menurut *World Health Organization (WHO)* di beberapa negara prevalensi *overweight* dan obesitas adalah diatas 1,7 miliar dan 310 juta (Hossain, 2007). Di AS menurut *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, dari 8.814 orang yang berumur 20-29 dan 60-69 tahun prevalensinya adalah 7% dan 40% (Ford *et al*, 2002). Kajian dari 500.000 orang Amerika yang berumur antara 50-71 tahun selama 10 tahun terdapat peningkatan mortalitas antara 20-40% pada laki-laki dan perempuan yang *overweight*, sedangkan pada yang obesitas 2-3 kali lipat (Adam *et al*, 2006). Di Indonesia prevalensi *overweight* dan obesitas adalah 8,8-10,3% (Riskesmas, 2007) dan di Medan dari data survei di Puskesmas adalah 51,0% (Survei Penyakit Degeneratif, 2006). Peningkatan prevalensi obesitas yang dramatis ini merupakan masalah serius karena dapat menyebabkan peningkatan penyakit lain yang berhubungan dengan obesitas.

Beberapa tahun terakhir sindroma metabolik mendapat banyak perhatian. Oleh sebab itu, *American Heart Association (AHA)* dan *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* membuat cara mendiagnosis dan penanganannya untuk para profesional. Sindroma metabolik merupakan hubungan langsung antara faktor risiko yang berasal dari kelainan metabolik

dengan *Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)* (NCEP-ATP III, 2002). Faktor risiko metabolik yang sudah dikenal seperti dislipidemia aterogenik, peningkatan tekanan darah (TD) dan glukosa darah bisa menjadi keadaan protrombosis dan proinflamasi. Yang termasuk dislipidemia aterogenik adalah peningkatan trigliserid (TG), apolipoprotein-B (Apo-B), partikel small LDL (sd-LDL), dan penurunan HDL (Grundy *et al*, 2005).

Sindroma metabolik atau yang dikenal juga sebagai sindroma resistensi insulin merupakan kumpulan abnormalitas metabolik yang ditandai dengan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Individu yang memenuhi kriteria ini memiliki kecenderungan untuk menderita penyakit kardiovaskuler aterosklerotik serta diabetes mellitus tipe 2 (Dunn dan Grant, 2005), (Grundy, 2004). Penelitian lain juga membuktikan bahwa diabetes mellitus juga bisa menyebabkan komplikasi makrovaskular, dan yang terpenting adalah aterosklerosis. Aterosklerosis adalah kondisi dimana adanya penebalan dinding pembuluh darah, khususnya pembuluh darah arteri sebagai hasil dari akumulasi material lipid seperti kolesterol, LDL dan sebagainya. Proses aterosklerosis dimulai dengan adanya disfungsi endotel. Pada keadaan normal, jika terjadi kerusakan endotel maka *Endothelial Progenitor Cell (CEPS)* akan langsung memperbaiki kerusakan tersebut. *Endothelial Progenitor Cell* merupakan sel-sel yang terdapat di dalam sumsum tulang dan aliran darah tepi yang mampu membelah dan berdiferensiasi menjadi sel-sel endotel dan memperbaiki jaringan iskemik akibat rusaknya dinding pembuluh darah. *Endothelial Progenitor Cell* dapat memperbaiki kondisi-kondisi penyakit yang diawali dengan kerusakan sel-sel endotel, baik secara anatomis/struktural maupun fungsional, melalui mekanisme neovaskularisasi (Nababan dan Okki, 2010). Tetapi pada pasien sindroma metabolik, terutama karena Diabetes Mellitus tipe II, hipertensi, dan

dislipidemia, jumlah *Endothelial Progenitor Cell* pada darah perifer mengalami penurunan secara signifikan dan fungsinya juga mengalami kerusakan (Tepper *et al*, 2002, Fadini *et al*, 2007).

Salah satu diagnosa sindroma metabolik tergantung pada pemeriksaan gula darah puasa. Intoleransi glukosa darah puasa merupakan salah satu manifestasi sindrom metabolik (Soegondo dan Purnamasari, 2009). Dewasa ini, data yang tersedia mengindikasikan bahwa perubahan CEPS memiliki peranan penting dalam menyebabkan perkembangan dan progresivitas pada semua komplikasi yang terjadi pada pasien sindroma metabolik (Fadini *et al*, 2007). Pada pasien sindroma metabolik, terutama pada pasien dengan komplikasi penyakit vascular, jumlah CEPS pada darah perifer mengalami penurunan secara signifikan dan fungsinya juga mengalami kerusakan (Tepper *et al*, 2002, Fadini *et al*, 2007).

Maka dari itu, peneliti tertarik untuk mengajukan proposal penelitian yang berjudul "*Korelasi antara Gula Darah Puasa (GDP) dengan Kadar circulating Endothelial Progenitor Cell (CEPS) pada Pasien Sindrom Metabolik*".

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Adakah hubungan antara *Circulating Endothelial Progenitor Cell* dengan gula darah puasa pada pasien Sindroma Metabolik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peranan gula darah puasa terhadap penurunan atau disfungsi *circulating Endothelial Progenitor Cell* pada pasien Sindroma Metabolik.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui hubungan antara gula darah puasa dengan kadar *circulating endothelial progenitor cell* pada pasien Sindroma Metabolik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

- 1.4.1.1 Menambah wawasan tentang peranan *circulating Endothelial Progenitor Cell* dan gula darah puasa terhadap terjadinya komplikasi pada pasien Sindroma Metabolik.

1.4.2 Manfaat Praktis

- 1.4.2.1 Menambah konsep tentang penanganan Diabetes Mellitus tipe 2 yang berkaitan dengan *circulating Endothelial Progenitor Cell* dan gula darah puasa sehingga komplikasi kerusakan pembuluh darah pada pasien Sindroma Metabolik dapat diintervensi lebih dalam lagi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Metabolik

Sindroma metabolik adalah sekumpulan faktor risiko (obesitas sentral, glukosa darah tinggi / toleransi glukosa, dislipidemia, dan hipertensi) yang saling berkaitan dan secara bersama-sama ataupun akan meningkatkan risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler aterosklerotik dan diabetes (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), 2002).

Berdasarkan *the National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), Sindroma Metabolik adalah seseorang dengan memiliki sedikitnya 3 kriteria berikut: 1). Obesitas abdominal (lingkar pinggang > 88 cm untuk wanita dan untuk pria > 102 cm); 2). Peningkatan kadar trigliserida darah (≥ 150 mg/dL, atau $\geq 1,69$ mmol/ L); 3). Penurunan kadar kolesterol HDL (< 40 mg/dL atau $< 1,03$ mmol/ L pada pria dan pada wanita < 50 mg/dL atau $< 1,29$ mmol/ L); 4). Peningkatan tekanan darah (tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg, tekanan darah diastolik ≥ 85 mmHg atau sedang memakai obat anti hipertensi); 5). Peningkatan glukosa darah puasa (kadar glukosa puasa ≥ 110 mg/dL, atau $\geq 6,10$ mmol/ L atau sedang memakai obat anti diabetes). Tabel kriteria diagnostik Sindroma Metabolik terdapat di halaman 6, tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Sindroma Metabolik

	WHO	NCEP ATP III	IDF	AHA / NHLBI
KRITERIA DIAGNOSIS	DM tipe 2, IGT, atau resistensi insulin + 2 kriteria lainnya. Jika toleransi glukosa normal, minimal 3 kriteria lainnya.	Minimal 3 dari 5 kriteria	Obesitas sentral + 2 kriteria lainnya	Minimal 3 dari 5 kriteria
Tekanan Darah	≥ 140/90 mmHg atau dalam pengobatan antihipertensi	≥ 130/85 mmHg Atau dalam pengobatan antihipertensi	≥ 130/85 mmHg atau dalam pengobatan antihipertensi	≥ 130/85 mmHg atau dalam pengobatan antihipertensi
TG	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL-C	L < 35 mg/dL P < 40 mg/dL	L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL	L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL atau dalam pengobatan dislipidemia	L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL
Obesitas Sentral	Rasio pinggang-pinggul: ♂ ≥ 0,9 ♀ ≥ 0,85 dan/atau IMT > 30 kg/m ²	Lingkar pinggang ♂ ≥ 102 cm, ♀ ≥ 88cm	Lingkar pinggang tergantung etnis. Asia: ♂ ≥ 90 cm ♀ ≥ 80 cm atau IMT > 30 kg/m ²	Lingkar pinggang ♂ ≥ 102 cm, ♀ ≥ 88cm
GDP	Terdiagnosis DM tipe 2 atau IGT	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL atau terdiagnosis DM tipe 2	≥ 100 mg/dL Atau Penggunaan obat untuk hiperglikemi

(Adult Treatment Panel III, 2001)

Keterangan:

- WHO = World Health Organization
NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
IDF = International Diabetes Federation
AHA/NHLBI = American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute
TG = Trigliserida
HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol

GDP	=Gula Darah Puasa
IGT	= Impaired Glucose Tolerance
IMT	= Indeks Massa Tubuh

Berdasarkan *Joint Interim Statement* antara *IDF*, *AHA*, *NHLBI*, *World Heart Federation (WHF)*, *International Atherosclerosis Society (IAS)*, dan *International Association for the Study of Obesity*, maka ditetapkan bahwa tidak seharusnya ada kriteria wajib. Obesitas sentral tidak seharusnya menjadi prasyarat mutlak, melainkan merupakan bagian dari kriteria, dimana diagnosis sindroma metabolik ditegakkan bila ada minimal 3 dari 5 kriteria faktor risiko sindroma metabolik:

- Obesitas sentral: tergantung etnis

Untuk orang Asia: rasio perut-pinggul > 90 cm untuk pria dan > 80 cm untuk wanita.

- Peningkatan trigliserida: > 150 mg / dL (1,7 mmol / L), atau perawatan spesifik untuk kelainan lipid ini.
- Penurunan HDL kolesterol: < 40 mg / dL (1,03 mmol / L) pada laki-laki, <50 mg / dL (1,29 mmol / L) pada wanita, atau perawatan spesifik untuk kelainan lipid ini
- Hipertensi: tekanan darah sistolik > 130 atau diastolik > 85 mm Hg, atau pengobatan hipertensi didiagnosis sebelumnya.
- Peningkatan glukosa plasma puasa (FPG): > 100 mg / dL (5,6 mmol / L), atau sebelumnya didiagnosis diabetes mellitus tipe 2. Jika FPG > 5,6 mmol / L atau 100 mg /dL (Alberti et al, 2009).

Gambar kriteria diagnosis Sindrom Metabolik menurut *Joint Interim Statement* terdapat pada gambar 2.1. Sedangkan Tabel Batas Lingkar Pinggang untuk Obesitas Sentral/Abdominal terdapat pada tabel 2.2.

Criteria for Clinical Diagnosis of the Metabolic Syndrome ¹¹	
Measure	Cut Points
Elevated waist circumference	Population & country-specific
Elevated triglycerides (or on therapy for hypertriglyceridemia)	≥ 150 mg/dL
Reduced HDL-C (or on therapy for reduced HDL-C)	< 40 mg/dL in males < 50 mg/dL in females
Elevated blood pressure (or on therapy with known history of HTN)	SBP ≥ 130 and/or DBP ≥ 85 mm Hg
Elevated fasting glucose (or on therapy for hyperglycemia)	≥ 100 mg/dL

Gambar 2.1 Kriteria Diagnosis Sindrom Mteabolik berdasarkan Joint Interim Statement antara IDF, AHA, NHLBI, World Heart Federation (WHF), International Atherosclerosis Society (IAS), dan International Association for the Study of Obesity

(Alberti et al, 2009)

Tabel 2.2 Batas Lingkar Pinggang untuk Obesitas Sentral/Abdominal

		Recommended Waist Circumference Threshold for Abdominal Obesity	
Population	Organization (Reference)	Men	Women
Europid	IDF (4)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucasian	WHO (7)	≥ 94 cm (increased risk) ≥ 102 cm (still higher risk)	≥ 80 cm (increased risk) ≥ 88 cm (still increased risk)
United States	AHA/NHLBI (ATP III)* (5)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canada	Health Canada (8,9)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europea	European Cardiovascular Societies (10)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asian (including Japanese)	IDF (4)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Asian	WHO (11)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japanese	Japanese Obesity	≥ 85 cm	≥ 90 cm

	Society (12)		
China	Cooperative Task Force (13)	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF (4)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sub-Saharan African	IDF (4)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Ethnic Central and South American	IDF (4)	≥ 90 cm	≥ 80 cm

(Alberti et al. 2009)

2.2 Aterosklerosis

Sindroma metabolik meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler aterosklerotik. Aterosklerosis adalah penebalan, pengerasan, dan penyempitan lumen vaskuler. Aterosklerosis merupakan suatu bentuk inflamasi kronis di dinding pembuluh darah yang ditandai dengan akumulasi fokal dari plak aterom (*fatty streak*) yang berisi leukosit, monosit/makrofage (*foam cells*), proliferasi sel otot polos (SMC), ox-LDL, dan matriks ekstraseluler, yang menyebabkan disfungsi endotel sehingga menimbulkan obstruksi/penyumbatan aliran darah (Makmun, 2001).

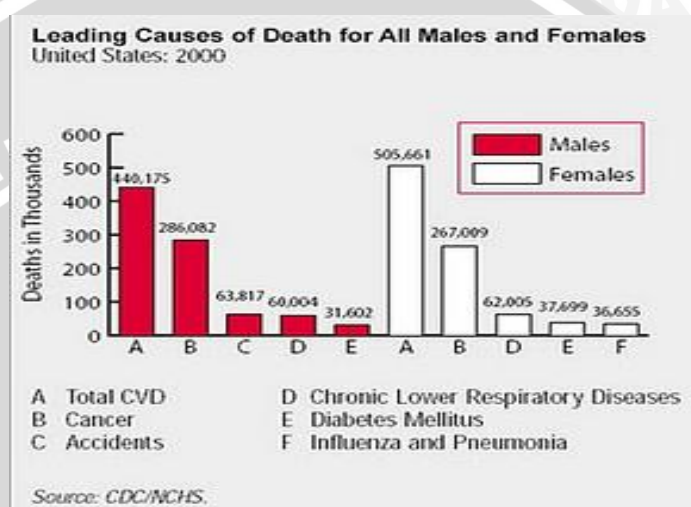
2.2.1 Epidemiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskuler sehingga dikatakan sebagai pembunuh terbesar utama baik di negara maju maupun negara berkembang. Di Amerika Serikat, aterosklerosis bertanggung jawab terhadap lebih dari setengah kematian per tahun.

Setiap 2 detik terjadi satu kematian akibat penyakit kardiovaskular.

Setiap tahunnya diperkirakan 17 juta orang meninggal akibat penyakit

kardiovaskular. Pada tahun 2005, angka kematian akibat penyakit kardiovaskular mencapai 17,5 juta. Sekitar 7,6 juta diantaranya terjadi karena penyakit jantung koroner dan 5,7 juta karena stroke. Diperkirakan kematian global akibat penyakit kardiovaskular mencapai sekitar 25 juta pada tahun 2020. Grafik penyebab kematian utama di AS tahun 2000 terdapat pada gambar 2.2 berikut:



Gambar 2.2 Penyebab Kematian Utama di AS Tahun 2000

2.2.2 Patofisiologi Aterosklerosis

Proses aterosklerosis dibagi menjadi 3 tahap:

a) *Fatty streak*

Lesi ini mulai tumbuh pada masa kanak-kanak, makroskopik berbentuk bercak berwarna kekuningan, yang terdiri dari sel-sel yang disebut *foam cells*. Sel-sel ini ialah sel-sel otot polos dan makrofag yang mengandung lipid, terutama dalam bentuk ester kolesterol.

b) *Fibrous plaque*

Lesi ini berwarna keputihan dan sudah menonjol ke dalam lumen arteri. *Fibrous plaque* berisi sejumlah besar sel-sel otot polos dan makrofag yang berisi kolesterol dan ester

cholesterol, di samping jaringan kolagen dan jaringan fibrotik, proteoglikan, dan timbunan lipid dalam sel-sel jaringan ikat. *Fibrous plaque* mempunyai *fibrous cap* yang terdiri dari otot-otot polos dan sel-sel kolagen. Di bagian bawah *fibrous plaque* terdapat daerah nekrosis dengan debris dan timbunan ester kolesterol.

c) *Complicated lesion*

Lesi ini merupakan bentuk lanjut dari ateroma, yang disertai kalsifikasi, nekrosis, trombosis, dan ulserasi. Dengan membesarnya ateroma, dinding arteri menjadi lemah, sehingga menyebabkan oklusi arteri. (Pratanu, 1995)

Mekanisme yang pertama terjadinya aterosklerosis adalah masuknya LDL ke dinding pembuluh darah. Plasma LDL ditransportasi ke seluruh endotel yang intak dengannya dan plasma LDL terjebak di matriks ekstraselular dan disinilah LDL teroksidasi menjadi Oxidized LDL (Ox-LDL). Ox-LDL menjadi lebih reaktif terhadap jaringan di sekitar dan merusaknya. Ox-LDL melepaskan stimulasi sinyal inflamasi sel endotel dengan cara melepaskan protein kemotaktik seperti MCP1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) dan faktor pertumbuhan seperti mCSF (Monocyte Colony Stimulating Factor), yang berperan dalam proses masuknya monosit menuju dinding pembuluh darah (Catapano et al, 2000). Selanjutnya monosit akan berubah menjadi makrofag dan memfagosit Ox-LDL sehingga terbentuk Foam Cell, sel utama penginduksi aterosklerosis. Selain itu, Ox-LDL berperan dalam

menghambat produksi NO (*Nitric Oxide*), agen vasodilatasi dan ekspresi adhesi leukosit endotel.

Foam Cell menjadi membesar dan penuh dengan lipid. Sel ini berakumulasi di jaringan, lalu mati dan membentuk plak atherogenous atau atheroma (Meydani, 2001). Makrofag yang teraktivasi mengekspresikan sitokin seperti TNF-alfa, IL-1 beta, MIP1-alfa dan sebagainya yang menstimulasi sel endotel pembuluh darah mengekspresikan protein adhesi seperti VCAM1, ICAM1 dan sebagainya. Hal ini memfasilitasi proses penggabungan antara monosit di endotel dan monosit yang sudah ada di dalam tunika intima. Sitokin yang dilepaskan dari makrofag dan foam cell juga menstimulasi otot polos pembuluh darah migrasi menuju tunika intima lalu berproliferasi dan mensekresikan kolagen, elastin dan proteoglikan untuk membentuk matriks fibrosa. Hasilnya adalah bentukan plak atheroma dengan kapsul fibrosa.

Plak aterosklerosis yang matur memiliki kapsul fibrosa, yang meliputi otot polos, makrofag, limfosit, matriks ekstraselular yang berbentuk foam cell, dan mediator inflamasi, yang membentuk kapsul aselular dan bentukan nekrosis kaya lipid derivat foam cell yang telah mati. Plak yang matur ini akhirnya menonjol ke lumen pembuluh darah dan menyebabkan obstruksi pembuluh darah, sewaktu-waktu dapat ruptur sehingga terjadi komplikasi Infark Miokard Akut (Upston et al, 2003).

2.2.3 Faktor-faktor yang Berperan pada Aterosklerosis

Berikut ini adalah Tabel Faktor Resiko yang Berperan pada Penyakit Kardiovaskuler Aterosklerotik menurut *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III):

Tabel 2.2.3 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler Aterosklerotik

Risk factors for ASCVD (modified from ATP III)	
Underlying risk factors • Obesity • Disinclination to exercise • Atherogenic diet Major (or traditional) risk factors • High LDL cholesterol • Low HDL cholesterol (< 40 mg/dL) • Diabetes • Smoking • Hypertension ($\geq 140/90$ mm Hg or on BP medication) • Family history of premature CAD in first-degree relative (male < 55 years old, female < 65 years old) • Age ≥ 45 years old for men, ≥ 55 years old for women • Male sex Emerging risk factors • Metabolic syndrome • Triglycerides • Lp(a) • Lp-PLA₂ • Remnant lipoproteins • Small, dense LDL • Fibrinogen • Homocysteine • Urine microalbumin/creatinine ratio • High-sensitivity CRP • Impaired fasting glucose (110-125 mg/dL, per ATP III, or 100-125 mg/dL per American Diabetes Association) • Measures of subclinical ASCVD -Ankle brachial index -Exercise testing (with or without nuclear imaging) -Electron-beam tomography -MRI -Carotid intimal medial thickness -Carotid ultrasound	
ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ATP III = Adult Treatment Panel III; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; Lp(a) = lipoprotein(a); Lp-PLA₂ = lipoprotein-associated phospholipase A₂; CRP = C-reactive protein; MRI = magnetic resonance imaging.	

(Alberti et al, 2009)

2.3 Gula Darah

Glukosa, suatu gula monosakarida, adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray R. K. et al., 2003).

Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan (Henrikson J. E. et al., 2009).

2.4 Gula Darah Puasa

Pemeriksaan gula darah adalah istilah yang diperkenalkan oleh American Diabetes Association (ADA) dengan menggunakan satuan ukuran yang sama dengan glukosa (mg / dL). Ada beberapa tipe pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan gula darah puasa mengukur kadar glukosa darah selepas tidak makan setidaknya 8 jam. Pemeriksaan gula darah postprandial 2 jam mengukur kadar glukosa darah tepat selepas 2 jam makan. Pemeriksaan gula darah random mengukur kadar glukosa darah tanpa mengambil waktu makan terakhir (Henrikson J. E. et al., 2009).

2.4.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Gula Darah Puasa

Kadar glukosa plasma pada suatu saat sangat ditentukan oleh keseimbangan antara jumlah glukosa yang masuk ke dalam aliran darah dan jumlah yang meninggalkannya. Oleh karena itu, penentu utama masukan adalah dari diet; kecepatan pemasukan ke dalam sel otot, jaringan adiposa, dan organ-organ lain; dan aktivitas glukostatik hati. Lima persen dari glukosa yang dikonsumsi langsung dikonversi menjadi glikogen di dalam hati, dan 30-40 % dikonversi menjadi lemak. Sisanya dimetabolisme di otot dan jaringan-jaringan lain. Pada waktu puasa, glikogen hati dipecah dari hati untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Jika terjadi puasa yang lebih panjang, glikogen hati habis dan terjadi glikoneogenesis dari asam amino dan gliserol di dalam hati (Ganong, 2001).

Kadar gula darah juga bervariasi pada waktu-waktu tertentu seperti pada kehamilan, saat menstruasi, dan pada pagi hari. Pada pagi hari terjadi *dawn phenomenon* dimana terjadi peningkatan kadar hormon glukagon, epinefrin, hormon pertumbuhan, dan kortisol sebelum seseorang bangun. Pengeluaran hormon-hormon antagonis terhadap insulin tersebut meningkatkan kadar gula darah dengan merangsang pengeluaran glukosa dari hati dan menghambat tubuh menggunakan glukosa. Penggunaan alkohol yang berlebihan dapat menimbulkan hipoglikemia sebab alkohol menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati (Klapp, 2011).

Faktor-faktor yang dapat menimbulkan stres seperti fisik (trauma, pembedahan, panas, atau dingin hebat); fisiologis (olahraga berat, syok perdarahan, nyeri); psikologis atau emosi (rasa cemas, ketakutan,

kesedihan); dan sosial (konflik pribadi, perubahan gaya hidup) memicu pengeluaran hormon adrenalin dan kortisol yang juga menyebabkan pelepasan glukosa hati sebagai respon “*fight-or-flight*” untuk meningkatkan ketersediaan glukosa, asam amino, dan asam lemak untuk digunakan jika diperlukan (Sherwood, 2001).

2.4.2 Gula Darah dan Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes adalah suatu penyakit karena tubuh tidak mampu mengendalikan jumlah gula, atau glukosa dalam aliran darah. Ini menyebabkan hiperglikemia, suatu keadaan gula darah yang tingginya sudah membahayakan (Setiabudi, 2008). Faktor utama pada diabetes ialah insulin, suatu hormon yang dihasilkan oleh kelompok sel beta di pankreas. Insulin memberi sinyal kepada sel tubuh agar menyerap glukosa. Insulin, bekerja dengan hormon pankreas lain yang disebut glukagon, juga mengendalikan jumlah glukosa dalam darah. Apabila tubuh menghasilkan terlampau sedikit insulin atau jika sel tubuh tidak menanggapi insulin dengan tepat terjadilah diabetes (Setiabudi, 2008).

Terdapat dua masalah utama pada DM Tipe 2 yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan berkaitan pada reseptor kurang dan meskipun kadar insulin tinggi dalam darah tetap saja glukosa tidak dapat masuk kedalam sel sehingga sel akan kekurangan glukosa (Corwin, 2000). Mekanisme inilah yang dikatakan sebagai resistensi insulin. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah yang berlebihan maka harus terdapat peningkatan jumlah insulin yang disekresikan. Namun demikian jika sel-sel beta tidak mampu mengimbangnya maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadilah DM tipe 2 (Corwin, 2000).

Tabel 2.4.2 Kriteria Diagnosis Diabetes (WHO,2005)

	Kadar Glukosa Darah	
	mg/dL	mmol/dL
Diabetes Mellitus		
Puasa	≥ 126	$\geq 7,0$
2 jam sesudah makan	≥ 200	$\geq 11,1$
Impaired Glucose Tolerance (IGT)		
Puasa	< 126	$< 7,0$
2 jam sesudah makan	$\geq 140 \text{ \& } < 200$	$\geq 7,8 \text{ \& } < 11,1$
Impaired Fasting Glucose (IFG)		
Puasa	$\geq 110 \text{ \& } < 126$	$\geq 6,1 \text{ \& } < 7,0$
2 jam sesudah makan	< 140	$< 7,8$

2.5 *Circulating Endothelial Progenitor Cell*

2.5.1 Definisi

CEPs merupakan sel yang memiliki karakteristik seperti sel punca (*stem cell*), namun memiliki kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang lebih terbatas. Sel ini bersifat unipoten, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel matang. CEPS memiliki peran penting dalam pembentukan pembuluh darah dan remodelisasi sel endotelial pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan (Nababan, 2007).

CEPs didefinisikan sebagai bagian dari sel berinti tunggal (*mononuclear cell* atau MNC) yang memiliki molekul penanda sel punca hematopoietik, yaitu CD34, suatu glikoprotein yang memediasi pelekatan sel punca pada matriks ekstraseluler sumsum tulang dan CD133, suatu glikoprotein yang dilaporkan merupakan molekul penanda untuk sel punca yang lebih primitif dibandingkan

CD34. Sampai saat ini fungsi dari molekul CD 133 masih belum diketahui dengan pasti. CEPs yang telah mengalami diferensiasi menjadi sel yang lebih matang secara berangsur-angsur akan kehilangan ekspresi CD34. CEPs juga dilaporkan memiliki molekul penanda sel endotelial, yaitu KDR (*Kinase Insert Domain Receptor*), suatu protein yang berperan penting dalam menstimulasi proliferasi, perkembangan pembuluh darah baru (*sprouting*), dan angiogenesis. CEPs juga berperan dalam pelekatan dan interaksi antar sel.. Beberapa molekul penanda sel endotelial matang lainnya yang dapat dimiliki oleh CEPs antara lain sebagai berikut: CD31 (*Platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), berperan dalam pelekatan sel endotel dan merupakan molekul yang berperan dalam proses migrasi leukosit melalui jaringan interseluler sel-sel endotel; CD146 (P1H12), berperan dalam memediasi pelekatan antar sel endotel; *Von Willebrand factor* (vWF), berperan dalam proses koagulasi darah; Tie-2 berperan dalam pematangan jaringan sel endotel selama vaskulogenesis atau angiogenesis; dan *Endothelial nitric oxide synthase* (NOS), berperan dalam pengaturan fungsi pembuluh darah (Nababan, 2007).

CEPs dapat berperan dalam proses yang bersifat fisiologis maupun patologis. Dalam proses yang bersifat fisiologis, CEPs merupakan sel progenitor yang memiliki kemampuan untuk membelah dan berdiferensiasi menjadi sel endotelial matang. Dengan demikian CEPs ikut menjaga integritas pembuluh darah melalui fungsinya dalam menggantikan sel-sel endotel yang rusak (reendotelialisasi) dan pembentukan pembuluh darah baru. Dalam proses yang bersifat patologis, CEPs turut berperan dalam angiogenesis pada penyakit tumor sehingga dapat menyebabkan semakin cepatnya pertumbuhan tumor (Frisca, 2008).

2.5.2 Sistem Klasifikasi *Endothelial Progenitor Cell*

CEPs diklasifikasikan berdasarkan sistem pengisolasian dan kulturnya. Pengisolasian CEPs dapat dilakukan melalui beberapa cara yang memiliki perbedaan baik pada sumber sel yang digunakan maupun metodenya. Sel yang digunakan umumnya diisolasi dari sumsum tulang, darah tepi, dan darah tali pusat. Sel yang diperoleh dari sumber-sumber tersebut dipisahkan berdasarkan morfologi yaitu sel berinti tunggal (MNC : *Mononucleated cells*). MNC yang diperoleh dapat langsung dikultur pada kondisi yang sesuai untuk diferensiasi CEPs, namun pada beberapa penelitian, MNC yang diperoleh dipisahkan berdasarkan penanda tertentu sebelum dikultur. Pemisahan dilakukan dengan menggunakan partikel besi yang akan menempel pada kolom magnet atau metode ini disebut juga separasi imunomagnetik. Molekul penanda yang sering digunakan adalah molekul CD34 dan CD133 (molekul penanda sel induk). Untuk memisahkan populasi yang mengekspresikan molekul penanda CD34 atau CD133 dari MNC, dilakukan dengan pemberian antibodi terhadap CD34 atau CD133 yang telah terkonjugasi dengan partikel magnet untuk selanjutnya dipisahkan secara spesifik. Sel yang telah diseleksi tersebut didiferensiasi menjadi CEPs dalam kultur. Dari hasil kultur, didapatkan 2 subpopulasi CEPs. Masing-masing subpopulasi memiliki pola pertumbuhan dan karakteristik yang berbeda (Frisca, 2008)

2.5.3 Klasifikasi *Endothelial Progenitor Cell*

2.5.3.1 *Early Endothelial Progenitor Cell (Early CEPS)*

Pemberian nama subpopulasi ini berdasarkan waktu kemunculannya dalam kultur. *Early CEPS* dihasilkan dari kultur MNC yang mendukung pertumbuhan CEPs dalam waktu yang relatif singkat (4-7 hari). Karakteristik *Early CEPS* antara lain

memiliki morfologi berbentuk spindle dan memiliki waktu pertumbuhan yang optimal namun tidak menunjukkan jumlah proliferasi yang signifikan pada 2-3 minggu pertama dalam kultur. Setelah periode waktu tersebut, jumlah *Early CEPs* terus menurun. Populasi ini juga diketahui dapat menghasilkan mediator yang berperan dalam proses pembentukan pembuluh darah seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) dan Interleukin-8 (IL-8). Kedua mediator ini merupakan molekul proangiogenik yang dapat meningkatkan proliferasi, pembentukan struktur vascular dan migrasi CEPs (Frisca, 2008).

Ditinjau dari fenotipnya, ekspresi molekul penanda sel endotel pada *early CEPs* tidak homogen, *early CEPs* yang dikultur selama 4 hari mengekspresikan secara kuat molekul penanda sel turunan hematopoietik antara lain CD14, CD11b, CD11c (terutama molekul penanda sel monosit atau makrofag). Sebagian kecil dari populasi ini mengekspresikan dengan lemah molekul penanda CEPs dan sel endotel seperti CD 34 dan VE-Cadherin. Karena ditemukannya molekul penanda yang juga didapatkan pada sel hematopoietik, maka dapat dikatakan bahwa *early CEPs* adalah termasuk turunan dari sel hematopoietic (Frisca, 2008).

2.5.3.2 Endothelial Outgrowth Cell (EOC atau Late CEPs)

Populasi sel ini ditemukan pada waktu relatif lebih lama dalam kultur. Pemberian nama EOC berdasarkan waktu kemunculan dalam kultur pada 10 sampai 20 hari dan kapasitas proliferasinya lebih besar daripada *early CEPs*. EOC juga dapat ditemukan dari populasi sel induk di dalam sumsum tulang, namun diketahui

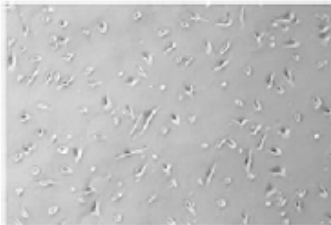
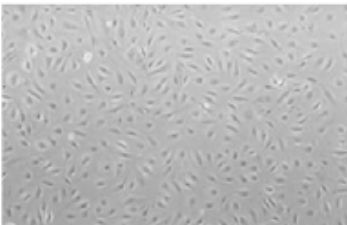
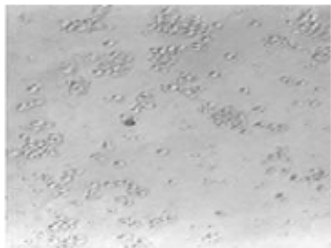
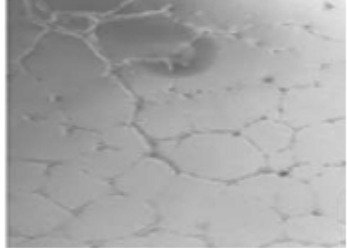
dapat pula diturunkan dari kultur jangka panjang pada MNC yang berasal dari peredaran darah tepi (Fadini, 2007).

Karakteristik EOC antara lain memiliki morfologi bentuk cobblestone (Tabel 1). Waktu pertumbuhan yang paling optimal adalah pada minggu ke-4 sampai ke-8 dan dapat dipertahankan sampai minggu ke 12 dalam kondisi kultur yang mendukung pertumbuhan CEPs. EOC yang diperoleh sebagai hasil ekspansi MNC dari darah tepi dapat diekspansi sebanyak 10-20 kali lipat dalam kultur selama 60 hari dengan serial passage sedangkan *Early CEPs* dilaporkan tidak memiliki jumlah proliferasi yang cukup signifikan dibandingkan EOC. Populasi EOC mensekresikan mediator pertumbuhan yang lebih sedikit jumlahnya dibandingkan *Early CEPs*. Uji fungsional EOC yang dilakukan pada beberapa studi menunjukkan bahwa populasi ini memiliki kemampuan proliferasi, migrasi dan pembentukan struktur vaskular pada matriks tiga dimensi lebih besar dibandingkan *Early CEPs* Fadini, 2007).

Perbedaan antara *early CEPs* dan EOCs juga ditemukan pada ekspresi molekul penandanya (Gambar 2.5.3.2). Walaupun kedua tipe CEPs dapat mengekspresikan beberapa molekul penanda sel endotel, seperti *Kinase Domain Receptor* (KDR), *VE-Cadherin*, *von Willebrand Factor* (vWF), dan *endothelial nitric oxide* (eNOS), namun EOCs mengekspresikan molekul-molekul penanda tersebut secara lebih kuat dibandingkan dengan *early CEPs* (Tabel 1). Lebih jauh lagi, EOCs tidak lagi mengekspresikan molekul penanda sel hematopoietik (CD45 dan

CD14). Hal ini menunjukkan bahwa dibandingkan terhadap *early* CEPSSs, EOCs lebih mendekati sel endotel matang. Hal yang membedakan EOCs dari sel endotel matang adalah didapatkannya aktivitas telomerase yang tinggi yang tidak didapatkan pada sel endotel matang (Fadini, 2007).

Gambar 2.5.3.2 Perbedaan antara Early CEPSS dan EOC (Late CEPSS)

Karakteristik	<i>Early</i> EPCs	EOCs
Waktu ditemukannya dalam kultur	4-7 hari	10-20 hari
Morfologi sel	 <i>Spindle</i>	 <i>Cobblestone</i>
Kecepatan proliferasi setelah waktu optimal tercapai	Rendah	Tinggi
Jumlah mediator yang disekresi (VEGF dan IL-8)	Tinggi	Rendah
Molekul penanda	CD34, CD14, CD11b, CD11c, CD45, KDR, VE-cadherin, CD31, Tie-2, vWF	KDR, VE-cadherin, CD31, Tie-2, vWF, eNOS
Pembentukan struktur vaskular dalam matriks dimensi	 Tidak terbentuk	 Terbentuk

(Fadini, 2007).

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*, IL-8 : *Interleukin-8*;
 CD : *Cluster of differentiation*,
 KDR : *Kinase Domain Receptor*,
 Tie-2 : protein reseptor tirosin kinase, spesifik epitel,

vWF : Von Willebrand factor,
eNOS : endothelial nitric oxide synthase.

2.5.3.3 *Circulating Endothelial Progenitor Cell (Circulating CEPS)*

CEPs yang bersirkulasi dalam peredaran darah, seringkali disebut sebagai *Circulating Endothelial Progenitor Cells* (CEPs). CEPs dapat berasal dari hasil mobilisasi CEPs dari sumsum tulang atau dari daerah-daerah tertentu tempat CEPs berada, seperti organ jantung, otot, saluran pencernaan, dan peredaran darah. CEPs selanjutnya dapat bersirkulasi dalam peredaran darah dan dapat bermigrasi ke daerah yang mengalami iskemi (kekurangan oksigen) dan daerah dengan pertumbuhan tumor akibat stimulasi mediator pertumbuhan yang turut berperan dalam terjadinya pembentukan pembuluh darah baru (Frisca, 2008).

Peningkatan jumlah *Circulating* (CEPs) dapat dideteksi segera setelah terjadinya luka. Dalam waktu 6 jam setelah terjadi luka, peningkatan CEPs dapat segera terdeteksi dalam peredaran darah. Selama berada dalam peredaran darah, CEPs sudah mulai mengalami diferensiasi sehingga saat berada pada tempat terjadinya luka, CEPs telah siap berperan dalam penyembuhan luka. Proses diferensiasi CEPs diduga diawali dengan migrasi CEPs dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah yang kemudian melekat atau menyusup ke dalam lingkungan tempat sel endotel matang berada. Namun, sampai saat ini belum ada definisi yang jelas mengenai kapan diferensiasi CEPs (yang berasal dari sumsum tulang) menjadi sel endotel matang. Sel endotel matang tidak mengekspresikan molekul CD133 atau CD3426, sehingga

salah satu penanda adalah hilangnya ekspresi molekul CD133 atau CD34 dan ekspresi paralel lanjutan untuk molekul penanda spesifik sel endotel seperti vWF (von Willenbrand Factor) (Frisca, 2008).

2.5.4 Metode Penghitungan *Endothelial Progenitor Cell*

Metode penghitungan CEPs yang telah digunakan pada banyak studi menghasilkan variabilitas pada jumlah CEPs yang telah dilaporkan, mengingat belum adanya definisi tunggal di antara para peneliti untuk CEPs. Beberapa studi melaporkan beberapa variasi dalam definisi CEPs yang juga dipakai sebagai acuan dalam penghitungan jumlah CEPs (Frisca, 2008).

a. Berdasarkan morfologi

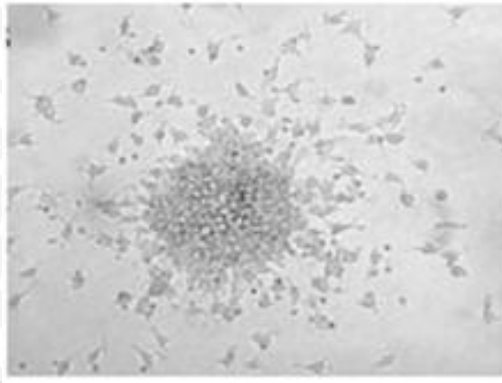
Sel berbentuk spindle dan membentuk koloni bulat atau sel berbentuk *cobblestone* didefinisikan sebagai CEPs.

b. Berdasarkan fenotipe, yaitu antigen permukaan sel

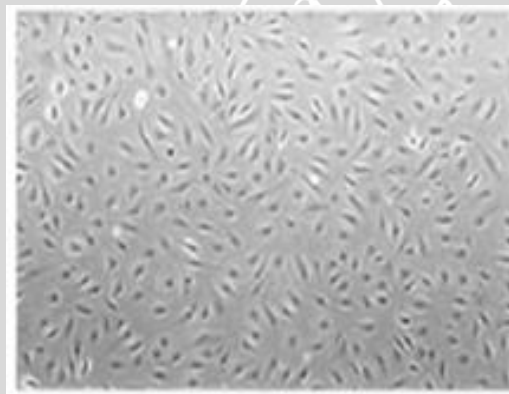
Pada kebanyakan studi, CEPs diidentifikasi dan dihitung melalui *flow cytometry*, yaitu dengan identifikasi sel-sel yang memiliki molekul penanda sel hematopoietik dan sel endotel, yaitu CD34, CD133, dan KDR.

c. Berdasarkan karakteristik fungsional

CEPs dapat dikarakterisasi secara fungsional melalui beberapa metode, antara lain pengikatan dengan lektin, kemampuan endositosis senyawa lipoprotein, atau kemampuan untuk membentuk struktur menyerupai pembuluh darah secara *in vitro*.



Gambar 2.5.4.1 CEPS: Sel berbentuk spindle dengan koloni berbentuk bulat dalam kultur in vitro pada hari ke-5 (Frisca, 2008).



Gambar 2.5.4.2 CEPS: Sel berbentuk *cobblestone* dalam kultur in vitro pada hari ke-19 (Frisca, 2008).

Beragam-macamnya pendefinisian CEPS menyebabkan bervariasinya jumlah CEPs yang diperoleh dari studi-studi yang telah dilakukan. Berdasarkan morfologinya, jumlah CEPs pada 1 ml darah manusia dewasa segar adalah $1,6 \times 10^5$ sampai 3×10^5 sel (Frisca dkk 2008). Menurut penelitian Chen (2010) kadar CEPs pada orang normal di Taiwan adalah $1,2 \pm 1\%$ (jumlah sampel laki-laki 65%, perempuan 35%). Oleh karena itu standarisasi dalam pendefinisian CEPs sangat diperlukan. Semua metode untuk mengukur CEPs, baik metode sitometri atau kultur

secara ekstensif menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe I maupun II memiliki *circulating* CEPs yang sedikit jika dibandingkan dengan subjek yang sehat. Selain itu, CEPs pada DM memperlihatkan adanya gangguan fungsional, seperti berkurangnya proliferasi, adhesi, migrasi. Mekanisme yang mendasari penurunan CEPs pada DM diantaranya adalah mobilisasi yang lemah di sumsum tulang, proliferasi menurun, dan semakin singkatnya kelangsungan hidup CEPs dalam darah perifer (Georgescu, 2011).

Ketidakmampuan mobilisasi CEPs dikaitkan dengan adanya downregulation pada HIF-1 α dan melemahnya pelepasan faktor stimulasi sumsum tulang, seperti VEGF dan SDF-1, yang akhirnya menyebabkan angiogenesis yang tidak memadai. Hiperglikemia menjadi ciri umum yang mempengaruhi kelangsungan hidup dan fungsi dari CEPs. Hubungan lain yang mungkin antara diabetes dan perubahan CEPs adalah resistensi insulin binomial/hiperinsulinemia (Georgescu, 2011).

2.5.5 Marker CEPs

2.5.5.1 CD 34

Sel punca hematopoetik memiliki molekul yang khas pada permukaan selnya, yaitu molekul glikoprotein CD34. Molekul penanda ini dapat digunakan sebagai sarana untuk menghitung jumlah sel punca hematopoetik yang berhasil diisolasi. Bahkan dalam penggunaannya dalam terapi keganasan, telah ditentukan jumlah CD34 yang direkomendasikan oleh ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*) dan ISCT (*International Society for Cellular Therapy* dari sel yang

ditransplantasikan diperlukan setidaknya 5×10^6 CD34+ cells/kg berat badan. Oleh karena itu, fasilitas laboratorium terpercaya yang dapat menghitung jumlah sel CD34+ (CD34 enumeration) menjadi mutlak diperlukan untuk transplantasi jenis ini (Fadini, 2006).

Dalam beberapa tahun terakhir, dilaporkan bahwa + 80% dari sel punca CD34+ juga mengekspresikan penanda CD133. Sel dalam populasi CD34+/CD133+ dikenal dengan sebutan hemangioblast yang dalam perkembangannya dapat berdiferensiasi menjadi turunan sel hematopoetik (heme) dan sel pembangun pembuluh darah (angio). Hal ini dipertegas dengan temuan Asahara et al yang melaporkan bahwa populasi sel tersebut merupakan sel tipe *Endothelial Progenitor Cell*/CEPs. Lebih lanjut, CEPs merupakan sel progenitor yang bertugas meregenerasikan sel endotel dalam pembuluh darah. Oleh karena itu, jumlah CEPs dalam sirkulasi peredaran darah dilaporkan mengindikasikan besarnya risiko terjadinya arteriosklerosis maupun kejadian (Fadini, 2006).

2.5.5.2 VEGF

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah glikoprotein proangiogenik yang berfungsi meningkatkan proliferasi, migrasi, survival pada sel endotel serta meningkatkan permeabilitas kapiler. Sel kita memerlukan oksigen, yang digunakan sebagai energi menjalankan proses proses molekuler. Oksigen tersebut dikirimkan melalui darah, dan sebagian besar sel sel kita berada dalam rentang 10 milimeter dari pembuluh kapiler.

Sel sel tumor juga tanpa pengecualian. Bila massa sel sel tumor telah lebih besar dari 1 milimeter, hal tersebut menyebabkan sel kekurangan oksigen dan energi kecuali dibentuk pembuluh darah baru. *Vascular endothelial growth factor* atau VEGF adalah sinyal kunci yang digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (*oxygen-hungry cells*) untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah (Fadini, 2006).

VEGF pertama kali dideskripsikan sebagai protein yang mampu merangsang permeabilitas vaskuler dan proliferasi sel endotel dan diidentifikasi sebagai perangsang utama angiogenesis dan vaskulogenesis. VEGF adalah sebuah basa, 34-46-kDa *homodimeric*, heparin-binding glycoprotein dan gen VEGF berada di kromosom 6p12. VEGF, yang juga disebut VEGF-A atau *vascular permeability factor* (VPF), termasuk kedalam keluarga *supergene VEGF-platelet-derived growth factor (PDGF)*. Anggota keluarga yang lain adalah VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D dan VEGF-E. Semua menunjukkan derajat yang bervariasi homolog dengan VEGF. *Splicing* alternatif gen VEGF menghasilkan empat asam amino isoform 121, 165, 189 dan 206 serta varian-varian lain yang lebih jarang. VEGF-165, adalah bentuk dominan dan sebagian terkait dan disekresi oleh matriks (Fadini, 2006).

2.6 Faktor-faktor yang mempengaruhi CEPS

1. Faktor resiko terhadap penyakit kardiovaskuler

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskular mempengaruhi jumlah dan sifat

CEPs. Sebuah korelasi terbalik ditemukan antara jumlah (dan aktivitas fungsional) dari CEPs dan faktor risiko kardiovaskular antara orang sehat dan pada pasien dengan *Coronary Artery Disease* (Paoletti, 2006).

2. Lemak (lipid)

Beberapa studi secara konsisten melaporkan hubungan antara metabolisme lipid dan biologi CEPs manusia. Jumlah unit koloni CEPs secara signifikan berkurang pada subyek yang relatif sehat dengan peningkatan kadar kolesterol serum (Hamed, 2011).

3. Hipertensi

Di antara berbagai faktor risiko, hipertensi terbukti menjadi prediktor terkuat penurunan CEPs. Aktivitas Angiotensin II berkurang pada pasien hipertensi sehingga terjadi telomerase pada CEPs dan mempercepat terjadinya penuaan CEPs melalui peningkatan stres oksidatif (Imanishi, 2005).

4. Diabetes Mellitus

Jumlah CEPs berkurang pada DM tipe 1 dan DM tipe 2. Selanjutnya, adanya disfungsi CEPs mungkin mendasari mekanisme baru yang terlibat dalam patogenesis komplikasi vaskular pada pasien diabetes. *Tepper et al.* mengatakan terdapat gangguan kemampuan sel endotel matang untuk masuk ke dalam tubulus pada DM tipe 2. Dalam kedua studi, jumlah CEPs yang menurun dan disfungsi CEPs berbanding terbalik dengan tingkat HbA1c, menunjukkan bahwa tingkat gula darah dikaitkan dengan patofisiologi CEPs (Tepper, 2002).

Bukti lebih lanjut dari dampak negatif dari hiperglikemia pada CEPs diungkapkan oleh Heiss (2005) yang menunjukkan bahwa

budidaya sel mononuklear darah perifer (MNC) dari donor sehat dalam kondisi hiperglikemia dikaitkan dengan penurunan jumlah CEPs yang signifikan, penghambatan produksi NO, dan aktivitas matriks metalloproteinase-9, serta penurunan kapasitas migrational dan integratif dari sel-sel (Heiss, 2005).

5. Faktor resiko lain

Merokok merupakan prediktor yang signifikan dari berkurangnya sirkulasi dan jumlah CEPs. Jumlah CEPs yang beredar berkorelasi terbalik dengan jumlah rokok yang dikonsumsi. CEPs dari perokok berat mati sebelum waktunya selama fase awal. Selain itu, berhenti merokok juga dikaitkan dengan peningkatan angka CEPs, dan perubahan ini adalah yang paling ditandai pada mereka yang sedikit merokok. Akan tetapi, jika pasien merokok kembali, jumlah CEPs cepat turun ke tingkat sebelum berhenti merokok (Heiss, 2005).

6. Penyakit lainnya

Pengurangan jumlah CEPs ditemukan pada pasien dengan disfungsi ereksi, pasien dengan restenosis instent, dan pada pasien transplantasi jantung dengan vasculopathy. Tingkat CEPs secara signifikan menurun pada pasien setelah stroke dan pada pasien aterosklerosis (termasuk tanpa stroke yang klinis) di antaranya pada pasien infark serebral. Dalam studi terakhir, jumlah CEPs juga berkorelasi dengan aliran darah regional pada hipoperfusi otak kronis (Shantsila, 2012).

Faktor-faktor yang mempengaruhi CEPs terdapat pada tabel 2.6

Tabel 2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi CEPS

Faktor yang Berpengaruh	Efek pada Jumlah CEPS
Fisiologis	
Olahraga teratur	↑
Penuaan	↓
Patologi	
Infark miokard akut, trauma vaskuler, Gagal jantung (fase awal)	↑
Gagal jantung (fase lanjut), diabetes melitus, hiperkolesterolemia	↓
Obat-obatan	
Statin, puerarin	↑
Mediator pertumbuhan, hormon, dan bahan kimia lainnya	
VEGF2, SDF-1, eritropoietin, bFGF, GCSF	↑
Nikotin	↓

(Shantsila, 2012)

2.7 Faktor-faktor yang Terkait antara Gula Darah Puasa dan Endothelial Progenitor Cell pada Sindroma Metabolik

Disfungsi CEPs dapat terjadi baik pada penderita Sindroma Metabolik terutama bila telah terjadi manifestasi klinis mikroalbuminuria. Disfungsi CEPs juga dapat terjadi pada individu dengan resistensi insulin (pasien obese) atau yang mempunyai risiko tinggi untuk menderita DM tipe 2 (toleransi glukosa terganggu) dan penderita diabetes gestasi (Shahab, 2008).

Hiperglikemia adalah salah satu abnormalitas metabolik utama. Kontrol gula darah puasa merupakan salah satu penanganan sindroma metabolik. *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), menyarankan terapi intensif menurunkan glukosa untuk menurunkan kejadian komplikasi makrovaskuler. Bagaimanapun pengaturan yang tepat terhadap kontrol hiperglikemia perlu segera dilakukan pada pasien sindroma metabolik dengan diabetes mellitus tipe 2 (Shahab, 2008).

Pengendalian glukosa darah puasa pada penderita sindroma metabolik dilihat dari glukosa darah puasa. Tingginya kadar gula darah puasa berkorelasi positif dengan terjadinya komplikasi sindroma metabolik, baik makro maupun mikro vaskuler (Shahab, 2008).

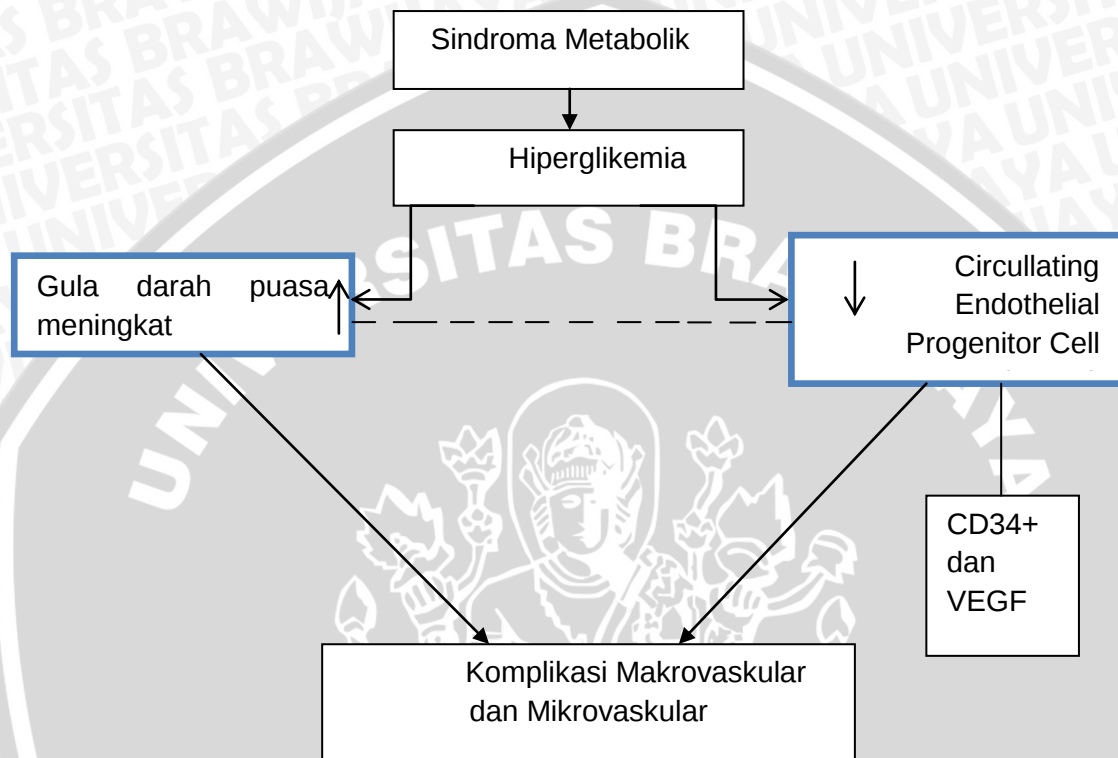
Beberapa studi telah menunjukkan hiperglikemia akut dapat mengganggu vasodilatasi tergantung endothelium pada subyek sehat dan lebih lanjut tertekan pada pasien sindroma metabolik. Penemuan ini mengindikasikan hubungan yang mungkin terjadi antara gula darah puasa dan fungsi endotel pada manusia (Shahab, 2008).

Penelitian lain menunjukkan bahwa pada pasien dengan hiperglikemia terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Hasil metabolisme dari ROS antara lain superoksidase dan NO. Pada keadaan normal superoksidase akan berikatan dengan SOD (superoksidase dismutase) dan menghasilkan H₂O. Pada kondisi hiperglikemia produksi ROS akan meningkat dan jumlahnya melebihi kapasitas SOD. Hal ini mengakibatkan superoksidase tidak berikatan dengan SOD, tetapi berikatan dengan NO. Karena banyak NO yang berikatan maka jumlah NO akan menurun dan mengakibatkan dilatasi vaskuler terganggu. Gangguan dilatasi vaskuler inilah yang merupakan salah satu bentuk dari disfungsi endotel (Cleland, 2004).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :

- : Parameter yang diteliti
- : Diketahui menyebabkan
- - - - - : Diketahui hubungannya tapi data masih sedikit

Uraian Kerangka Konsep Penelitian :

Pada Sindroma Metabolik terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan gula darah puasa dan menurunkan *Circulating Endothelial Progenitor Cell* (CEPs). CD34+ dan VEGF merupakan marker dari

CEPs. Gula darah puasa dan CEPs secara langsung dapat menginduksi terjadinya komplikasi pada sindroma metabolik. Berdasarkan penelitian Fadini, *et al*, 2007, diketahui bahwa gula darah puasa juga dapat menginduksi terjadinya penurunan jumlah CEPs pada Sindrom Metabolik, namun belum begitu banyak data yang tersaji. Maka dari itu, penelitian ini dilakukan untuk membuktikan hubungan antara peningkatan gula darah puasa terhadap CEPs pada Sindroma Metabolik.

3.2 Hipotesis Penelitian

Peningkatan gula darah puasa akan menurunkan kadar *Circulating Endothelial Progenitor Cell* pada Sindroma Metabolik.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian survey karena peneliti tidak melakukan intervensi apapun pada pasien Sindroma Metabolik. Data yang diambil menggunakan metode cross sectional. Penelitian ini menggunakan analisis korelasi karena bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel kuantitatif, yaitu *circulating Endothelial Progenitor Cell* (CEPs) dengan gula darah puasa serum.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis Sindrom Metabolik di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Sampel yang diambil adalah pasien Sindrom Metabolik yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Teknik pengambilan sampel adalah dengan metode *Non Probability Sampling* yaitu dengan *Consecutive Sampling* karena sampel yang diambil berdasarkan pasien yang ada pada saat itu dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Kriteria sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Kriteria Inklusi :

Pasien sindrom metabolik yang memenuhi minimal 3 dari 5 kriteria sindrom metabolik (berdasarkan *Joint Interim Statement*, 2009), berusia 40-70 tahun, serta bersedia menjadi responden.

Kriteria Eksklusi :

Tidak berpuasa sebelum pengukuran.

Banyaknya sampel yang dibutuhkan adalah semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi, yaitu:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{0,5 \ln [(1+r)/(1-r)]} + 3$$

Keterangan:

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu (kesalahan 1%, nilai α adalah 2,326)

$Z_{1-\beta}$ = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada β tertentu (power 80%, nilai β adalah 0,842)

r = koefisien korelasi (-0,435)

n = besar sampel minimum

$$n = \frac{(2,326 + 0,842)^2}{0,5 \ln [1,435/0,565]} + 3 = 49$$

Jadi, jumlah sampel minimal berdasarkan hasil perhitungan adalah sebanyak 49 subyek.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1. Variabel Bebas

- Kadar gula darah puasa.

4.3.2. Variabel Terikat

- Kadar *Circulating Endothelial Progenitor Cell (CEPs)*.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Desember 2012-Februari 2013 di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dan Poliklinik Universitas Brawijaya Malang.

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan

- Darah 9cc untuk mengukur kadar Circulating CEPs dan kadar gula darah puasa
- Marker CEPS
 - *PerCp/Cy55 anti-human VEGFR2 antibody*
 - *FITC anti-human CD34 antibody*
- *Lymphocyte Separation Medium (LSM)*

4.5.2 Instrumen Penelitian

4.5.2.1 Pengambilan Sampel

- Lembar Penjelasan Subyek Penelitian
- Surat Persetujuan menjadi responden / *Informed Consent*
- Lembar Pemeriksaan Fisik
- *Vacutainer* EDTA 50 buah
- *Venoject*
- *Ice box*
- Alat timbangan berat badan
- Alat pengukur tinggi badan
- Meteran untuk mengukur lingkar pinggang
- Stetoskop

- Spigmomanometer

4.5.2.2 Pemeriksaan GDP

- Vacutainer Plain 100 buah
- Venoject
- Icebox

4.5.2.3 Pemeriksaan CEPS

- Falcon
- Blue Tip
- Yellow Tip
- White Tip
- Mikropipet
- Tabung 1,5 ml
- Sentrifuge
- Flowcytometry

4.6 Definisi Operasional

1. Sindroma Metabolik:

Memenuhi minimal 3 dari 5 kriteria sindrom metabolik (berdasarkan *Joint Interim Statement, 2009*) :

Obesitas sentral, untuk orang Asia: lingkaran perut ≥ 90 cm untuk pria dan ≥ 80 cm untuk wanita.

Cara mengukur lingkaran perut:

- Tetapkan titik tengah di antara titik tulang rusuk paling bawah dan titik ujung lengkung tulang pangkal paha/panggul.
- Minta responden untuk berdiri tegak dan bernafas dengan normal (ekspirasi normal).

- Lakukan pengukuran lingkaran perut dimulai/diambil dari titik tengah kemudian secara sejajar horizontal melingkari pinggang dan perut kembali menuju titik tengah di awal pengukuran.

2. Kadar Glukosa Darah Puasa

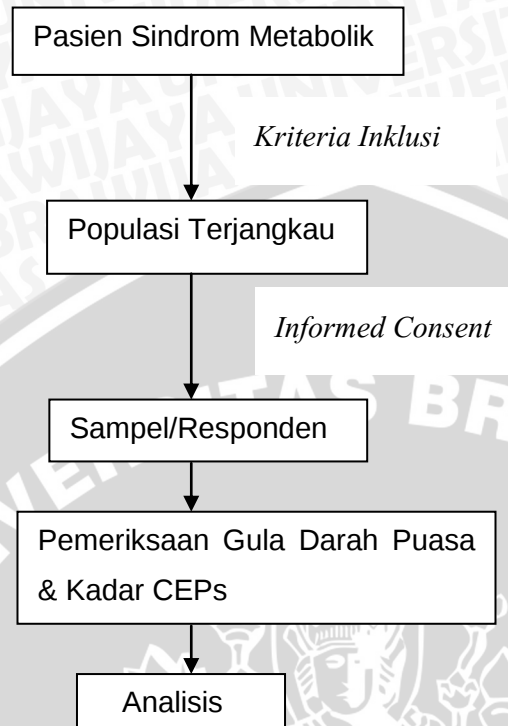
Pemeriksaan gula darah puasa merupakan pengukuran kadar gula dalam darah pada kondisi puasa selama 8 jam. Sampel darah yang digunakan adalah plasma heparin/EDTA (tidak lisis), plasma fluorida/lodoasetat.

3. Kadar CEPs

- CEPs didefinisikan sebagai bagian dari sel berinti tunggal (*mononuclear cell* atau MNC) yang memiliki molekul penanda sel punca hematopoietik, yaitu CD34 dan molekul penanda sel endotelial, yaitu KDR (Kinase Insert Domain Receptor)/VEGFR-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor-2*).
- Metode Isolasi Sel :
Metode sentrifugasi (Reagen: Ficoll)
- Metode Penghitungan :
Berdasarkan fenotipe, yaitu antigen permukaan sel. Melalui *flowcytometry*, yaitu dengan identifikasi sel-sel yang memiliki molekul penanda sel punca hematopoietic, yaitu CD34 dan molekul penanda sel endotelial, yaitu KDR (Kinase Insert Domain Receptor)/VEGFR-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor-2*).

4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

4.7.1 Prosedur Penelitian



Sebelum dilakukan penelitian terlebih dahulu dilakukan identifikasi untuk menentukan subyek penelitian (responden). Sampel yang diambil adalah pasien sindrom metabolik yang menjalani rawat jalan di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Responden adalah mereka yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, serta bersedia menjadi responden. Penentuan kriteria inklusi dan eksklusi untuk responden dilihat dari rekam medis pasien rawat jalan di Poli Penyakit Dalam – Bagian Endokrinologi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

Setelah mendapatkan responden berdasarkan penentuan kriteria inklusi dan eksklusinya, responden diberikan penjelasan mengenai proses penelitian dan prosedur yang akan dilaksanakan oleh peneliti. Responden berhak menentukan pilihan, apabila responden tersebut

setuju dengan prosedur yang diajukan selanjutnya mengisi *informed consent*. Kemudian dilakukan kontrak tempat dan waktu penelitian antara peneliti dengan responden.

Proses penelitian akan berlangsung selama $\pm$ 30 menit untuk masing-masing responden. Penelitian ini meliputi pemeriksaan fisik (tekanan darah, berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang) dan pengambilan sampel darah sebanyak 9 cc oleh tenaga medis profesional. Tempat penelitian di Poli Penyakit Dalam RS dr.Saiful Anwar Malang.

Setelah itu sampel darah akan dibawa ke Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk dilakukan pemeriksaan kadar GDP dan *circulating* CEPs selama 1 hari.

Hasil pemeriksaan akan diserahkan kepada responden disertai dengan penjelasan interpretasi hasil pemeriksaan.

4.7.1.1 Prosedur Pemeriksaan GDP

Pemeriksaan GDP dilakukan di Poliklinik Universitas Brawijaya Malang dengan metode enzimatis. Komposisi dari reagen yang digunakan adalah *phosphate* 100mmol/L, *phenol* 5 mmol/L, *glucose oxidase* > 10 U/mL, *peroxidase* > 1 U/mL, 4-aminoantipyrine 0,4 mmol/L, pH 7,5.

4.7.1.2 Metode Isolasi PBMC

1. Mencampur 2,5 cc *Phosfat Buffer Salin* (PBS) dengan 2,5 cc darah (1:1) pada tabung sentrifuge 15 mL dengan tujuan untuk mempertahankan pH. Setelah itu dihomogenkan.
2. Campuran sampel darah dengan PBS kemudian dilapiskan secara hati-hati (lewat dinding tabung) ke

dalam tabung sentrifuge 15 mL yang telah berisi *Limphosite Separation Medium (LSM)* sebanyak 2,5 cc.

3. Campuran disentrifugasi dengan kecepatan 1600 rpm selama 30 menit dengan posisi *brake off*.
4. Setelah disentrifugasi akan terbentuk 4 lapisan yaitu berturut-turut eritrosit, granulosit (PMN), *ficoll hypaque*, cincin *buffy coat* (limfosit dan monosit), plasma, dan PBS.
5. Mengambil cincin *buffy coat* dengan hati-hati lalu memindahkannya ke dalam tabung baru.
6. Sel dicuci dengan PBS dan disentrifugasi dengan kecepatan 1300 rpm selama 10 menit.
7. Proses pencucian diulang 2-3 kali.
8. Membuang supernatan dan mengambil palatonya yang merupakan PBMC terisolasi.

4.7.1.3 Prosedur Pemeriksaan CEPS

1. Membuat *Cell Staining Buffer*, yang isinya adalah *Fetel Bufine Serum* (FBS) 2% didalam PBS dan mencampurnya dengan antibodi CD34 (1:10) dan VEGFR (1:100).
2. Enceran antibodi diatas (nomor 1) dimasukkan dalam pipet sebanyak 50 μ L, dicampurkan ke dalam palate PBMC. Setelah itu diinkubasi selama 20-30 menit dalam gelap dan suhu 4°C.

3. Setelah inkubasi, lalu menambahkan *Cell Staining Buffer* sebanyak 300-400 μL dan memindahkannya ke dalam tube 5 mL.
4. Melakukan pembacaan CEPS pada *flowcytometri* dengan menggunakan program software *Cell QuestPro*.

4.7.2 Cara Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer dan data sekunder.

a. Data Primer, yaitu :

1. Data pemeriksaan fisik:

Tekanan darah, berat badan, tinggi badan, dan lingkaran pinggang.

2. Data pemeriksaan laboratorium dari sampel darah:

Kadar gula darah puasa serum dan *circulating Endothelial Progenitor Cell* (CEPs).

b. Data Sekunder, yaitu :

Data identitas, riwayat penyakit pasien, dan pengobatan responden.

4.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan langkah-langkah sebagai berikut :

1. Analisis Deskriptif

2. Uji korelasi parametrik dengan menggunakan *Pearson's Chi Square Test* jika distribusi data normal atau *Spearman's Rho Test* jika distribusi data tidak normal , karena data dari kedua variabel yang tersaji merupakan data jenis skala data rasio numerik.

3. Uji regresi linier, untuk memprediksi suatu variabel independent terhadap variabel dependent.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Data Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 45 responden yang terdiri dari 23 responden wanita dan 22 responden laki-laki yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Seluruh responden diambil sampel darahnya masing-masing sebanyak 9 cc untuk pengukuran kadar gula darah puasa (GDP) dan kadar *circulating endothelial progenitor cell*.

Karakteristik subyek penelitian (n=45)	
Variabel	Mean $\pm$ SD
Usia (tahun)	55 $\pm$ 7
Jenis kelamin (%)	
• Laki-laki	49%
• perempuan	51%
Diabetes Mellitus	100%
BMI (kg/m ²)	26,98 $\pm$ 4,46
Lingkar Pinggang (cm)	94,5 $\pm$ 10,3
Tekanan darah	
• sistol (mmHg)	131,18 $\pm$ 14,096
• diastol (mmHg)	80,80 $\pm$ 10,376
GDP (mg/dL)	182,11 $\pm$ 88,542
Profil lipid	
• Trigliserida (mg/dL)	197,64 $\pm$ 79,476
• HDL (mg/dL)	37,78 $\pm$ 13,67
• Total Kolesterol (mg/dL)	211,18 $\pm$ 41,855
• LDL (mg/dL)	133,09 $\pm$ 36,87
CEPs (%)	0,01*

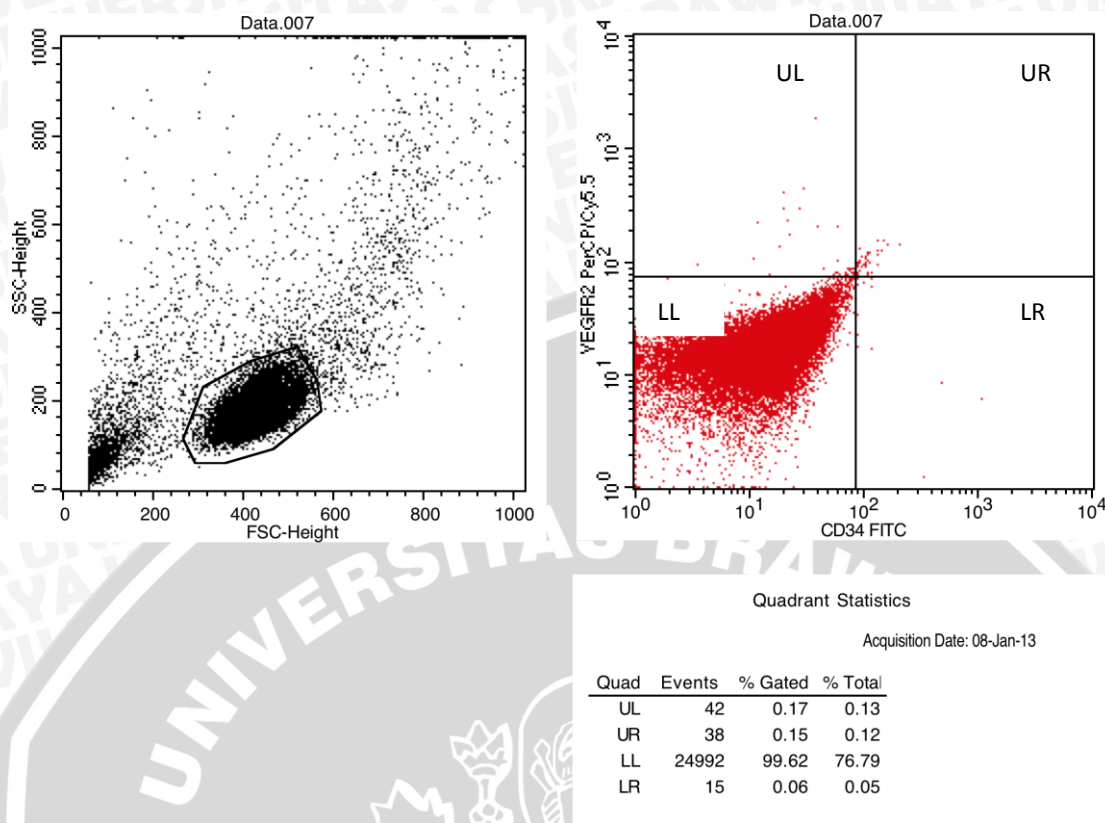
*Kadar CEPs (%) adalah median.

5.1.1 Identifikasi Kadar Gula Darah Puasa

Didapatkan Mean $\pm$ SD dari GDP (mg/dl) adalah sebesar 182,11 $\pm$ 86,542. Adapun hasil identifikasi GDP responden tersaji dalam lampiran.

5.1.2 Identifikasi Kadar *Circulating Endothelial Progenitor Cell*

Didapatkan Median dari CEPs adalah 0,01%. Adapun hasil identifikasi CEPs responden tersaji dalam lampiran.



Gambar 5.1 Hasil Flowcytometry dari Responden R30

Keterangan:

LL : *Lower Left Quadrant*

CD34 (-), VEGFR2 (-)

Tidak mengekspresikan CD34 maupun VEGFR2

LR : *Lower Right Quadrant*

CD34 (+), VEGFR2 (-)

Hanya mengekspresikan CD34 saja, tidak menandakan VEGFR2

UL : *Upper Left Quadrant*

CD34 (-), VEGFR2 (+)

Hanya mengekspresikan VEGFR2 saja, tidak menandakan CD34

UR : *Upper Right Quadrant*

CD34 (+), VEGFR2 (+)

Mengekspresikan CD34 dan VEGFR2

5.1.3 Hasil Uji Analisis Berdasarkan Kelompok Usia, Jenis Kelamin, Pasien DM dengan Obesitas Sentral, Pasien DM dengan Hipertensi, Pasien DM dengan Dislipidemia, Pasien DM dengan Hipertensi dan Dislipidemia, serta Pasien DM dengan Hipertensi, Dislipidemia, Obesitas Sentral, dengan Kadar CEPs.

Tabel 5.1.3 Hasil Uji Analisis

Variabel	Jumlah Sampel (n)	Koefisien Korelasi (r)	Signifikansi (p)
Usia 40-49 tahun	10	-0,203	0,630
Usia 50-59 tahun	18	-0,448	0,125
Usia 60-69 tahun	17	-0,560	0,019
Responden Perempuan	23	-0,037	0,893
Responden Laki-laki	22	-0,422	0,050
Pasien DM+Obesitas	31	-0,441	0,035
Pasien DM+Hipertensi	15	-0,439	0,102
Pasien DM+Dislipidemia	31	-0,331	0,014
Pasien DM+Hipertensi+Dislipid	12	-0,639	0,025
Pasien DM+Hipertensi+Obesitas	14	-0,504	0,066
Pasien DM+Hipertensi+Obesitas+Dislipidemia	10	-0,621	0,055

5.2 Analisis Data

Hasil penelitian ini dianalisis menggunakan analisis statistik *SPSS (Statistical Product and Service Solution) version 20.0 for Windows*. Data hasil penelitian berupa kadar GDP dan kadar CEPs merupakan jenis data rasio numerik, oleh karena itu dianalisis menggunakan uji parametrik. Data tersebut

dianalisis menggunakan uji korelasi bivariat dan uji regresi linier. Uji korelasi bivariat berfungsi untuk menganalisis hubungan antara kedua variabel. Sedangkan uji regresi berfungsi untuk menganalisis pengaruh dari variabel bebas terhadap variabel terikat.

Sampel darah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel darah dari pasien rawat jalan di Poli Endokrinologi-RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria sindroma metabolik berdasarkan *International Diabetes Foundation* (IDF) yaitu obesitas sentral, dislipidemia meliputi TG dan HDL, menderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (peningkatan gula darah puasa) dan hipertensi (Alberti *et al*, 2009).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel darah responden. Bahan-bahan untuk identifikasi kadar CEPs meliputi antibodi *Cluster of Differentiation 34* (CD34) sebagai penanda *hematopoietic stem cell* dan *Vascular Endothelial Growth Factor-2* (VEGFR2) sebagai penanda endotel. CD34 dipilih karena CEPs yang masih merupakan sel pra-endotel yang dapat mengekspresikan CD34 dengan baik dan VEGFR2 dipilih karena merupakan mediator pertumbuhan dari endotel sehingga dapat digunakan sebagai penanda sel endotel (Frisca, 2008).

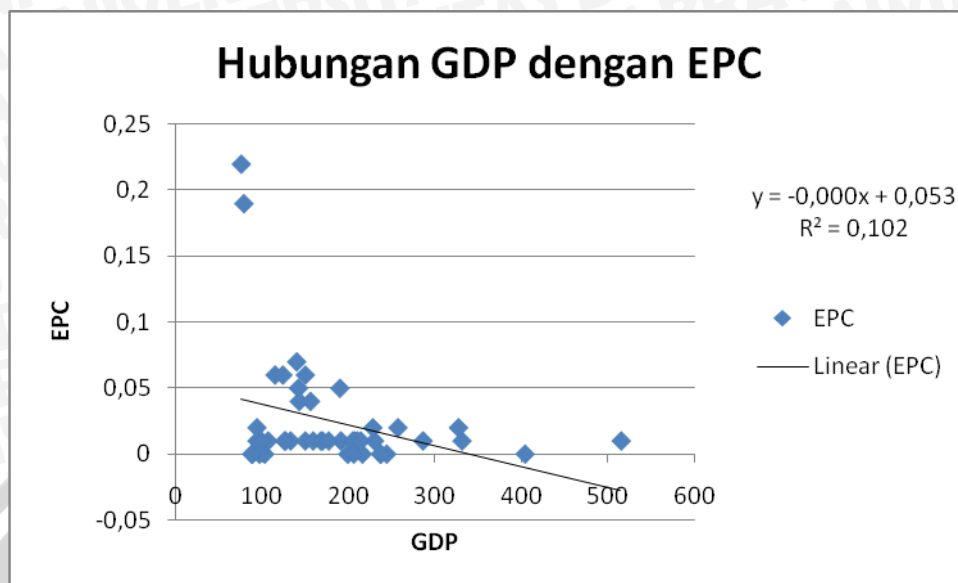
Proses pengambilan sampel ini dilakukan dalam 5 tahap, tahap yang pertama adalah penelusuran responden yang dilakukan dengan cara melihat rekam medis pasien di Poli Endokrinologi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Apabila pasien tersebut memenuhi kategori responden berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian, maka pasien tersebut menjadi responden penelitian ini. Tahap yang kedua adalah melakukan pemeriksaan fisik kepada responden meliputi tinggi badan, berat badan, lingkar pinggang dan tensi serta melakukan pengambilan darah responden yang

nantinya akan digunakan sebagai bahan penelitian. Tahap yang ketiga adalah identifikasi kadar GDP responden dengan mengirimkan sampel darah yang telah diserumkan ke Laboratorium Poliklinik Universitas Brawijaya untuk selanjutnya diproses untuk mengetahui kadar GDP responden. Tahap yang keempat adalah identifikasi kadar CEPs responden dengan metode sentrifugasi lalu dihitung berdasarkan fenotipnya dengan metode *flowcytometry*. Tahap yang kelima adalah analisis data dari hasil identifikasi GDP dan CEPs.

Uji Kolmogorov-Smirnov dilakukan untuk melihat sifat persebaran data. Berdasarkan uji tersebut, nilai normalitas GDP dan CEPs adalah 0,582 dan 0,000. Karena nilai normalitas GDP $> 0,5$ maka disimpulkan bahwa persebaran data normal. Akan tetapi uji normalitas CEPs menunjukkan angka $< 0,5$ sehingga data harus ditransformasi terlebih dahulu. Setelah data CEPs ditransformasi, nilai signifikansi masih $< 0,5$ sehingga uji korelasi yang dipilih adalah *Spearman Test*.

Uji Korelasi *Spearman's* digunakan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar GDP dengan kadar CEPs. Uji korelasi menunjukkan nilai signifikansi GDP adalah 0.034 ($p < 0.05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kadar GDP dan kadar CEPs. Selanjutnya hasil analisis yang menunjukkan tingkat korelasi hubungan GDP terhadap kadar CEPs adalah -0.364 yang artinya terdapatnya hubungan terbalik (negatif) antar variabel, yaitu apabila kadar GDP meningkat maka kadar CEPs dalam darah akan menurun.

Uji regresi linier bertujuan untuk mengetahui bagaimana gambaran hubungan antara peningkatan kadar GDP dengan penurunan kadar CEPs dalam darah. Hasil yang didapatkan dari uji regresi linier atau R Square adalah 0.102 yang artinya persentase pengaruh dari GDP dengan penurunan kadar CEPs di dalam darah adalah 10,2%. Gambar hubungan antara GDP dengan CEPs terdapat pada gambar 5.2.



Gambar 5.2 Hubungan GDP dengan CEPs



BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar gula darah puasa (GDP) terhadap kadar *circulating Endothelial Progenitor Cells* (CEPs). Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah mengukur kadar GDP dan kadar CEPs dari sampel darah responden, lalu hasilnya dianalisis sehingga dapat diketahui hubungan serta signifikansi pengaruh antara kedua variabel tersebut.

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data diatas dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif antara gula darah puasa dengan CEPs pada pasien sindrom metabolik (apabila kadar GDP naik maka kadar CEPs akan turun dan sebaliknya). Hal ini sesuai dengan penelitian *Churdchomjan et al* pada tahun 2010 yang memperlihatkan bahwa terdapat korelasi negatif antara GDP dengan CEPs pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 ($p < 0.001$).

Pada uji statistik korelasi ditemukan bahwa korelasi bersifat lemah antara GDP dan kadar CEPs di dalam darah pada pasien sindroma metabolik. Hal ini berlawanan dengan penelitian terdahulu yang serupa dengan penelitian ini yaitu penelitian dari Fadini dkk pada tahun 2007 tentang gula darah yang berkorelasi negative dan kuat dengan CEPs pada pasien sindrom metabolik. Penelitian tersebut menggunakan 219 responden yang mengikuti *screening* di *Metabolic Outpatient Clinics of the University of Padua* ($n=141$) dan *University of Pisa* ($n=78$). Penelitian tersebut menggunakan metode yang hampir sama dengan *blood sampling* dan menganalisis jumlah CEPs yang bersirkulasi dalam darah. Hasil dari penelitian ini adalah terdapatnya korelasi yang signifikan antara gula darah dan kadar CEPs di dalam darah. Studi ini menggunakan sampel yang

homogen yaitu responden yang diikutsertakan tidak memiliki penyakit infeksi, tidak memiliki penyakit imunologi, tidak ada riwayat operasi, tidak ada riwayat penyakit kardiovaskuler, hipertensi yang terkontrol dan tidak mengonsumsi obat dan rokok selama satu malam sebelum dilakukan pengambilan darah sehingga faktor perancu pada studi ini lebih sedikit.

Korelasi yang lemah ini disebabkan karena ada banyaknya faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan menurunnya CEPs, antara lain jenis kelamin, obesitas sentral, kadar profil lipid, tekanan darah, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, serta riwayat merokok.

Hasil korelasi antara GDP dengan kadar CEPs berdasarkan 3 kelompok usia (40-49 tahun, 50-59 tahun, dan 60-69 tahun) dengan jumlah sampel masing-masing 10 sampel, 18 sampel, dan 17 sampel berturut-turut adalah -0,203; -0,448; -0,560 (Tabel 5.1.3). Hasil ini menunjukkan pada kelompok usia lebih tua yaitu usia 60-69 tahun korelasi antara GDP dan CEPs semakin kuat, yaitu apabila GDP tinggi pada usia tua maka kadar CEPs semakin rendah ($p < 0,05$). Hal ini didukung oleh beberapa studi yang menyatakan bahwa terdapat korelasi antara usia dengan berkurangnya jumlah CEPs. Semakin usia bertambah maka jumlah CEPs semakin berkurang pada pasien diabetes mellitus (Shantsila, 2012). Pada umur yang lebih tua, CEPs mengalami penurunan baik secara kuantitas maupun kualitas (Hristov *et al* dalam Christian *et al*, 2005). Tingkat fungsionalitas CEPs dianalisis berdasarkan kapasitas migrasi dan proliferasinya. Aktivitas proliferasi pada responden dengan umur yang tua menurun secara signifikan ($p < 0,05$) dan pada sisi lain respons CEPs untuk bermigrasi berdasarkan deteksi VEGF menurun secara signifikan dibandingkan dengan responden usia muda ($p < 0,01$). Pada sisi kuantitas, CEPs yang dideteksi jumlahnya oleh ekspresinya terhadap CD34 dan KDR didapatkan penurunan

kuantitas pada responden dengan usia tua dibandingkan dengan usia muda. Meskipun hubungan antara usia dan penurunan CEPs belum diketahui secara pasti, namun beberapa penelitian menyatakan bahwa hal ini disebabkan karena CEPs memegang peranan penting dalam mekanisme perbaikan sel untuk regenerasi dan pertahanan endotel. Akan tetapi CEPs berkurang jumlahnya sesuai dengan bertambahnya usia yaitu berkurangnya jumlah CEPs pada fungsi dan sirkulasi sehingga hal ini menyebabkan peningkatan resiko penyakit vaskuler. CEPs juga memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis Cardiovaskuler Disease (CVD). Seperti kita ketahui, mempertahankan fungsi endotel merupakan peranan penting dalam mencegah CVD. Akan tetapi proses menua menyebabkan disfungsi dari perkembangan endotel tersebut. Hal inilah yang menyebabkan pembuluh darah rentan terhadap penyakit aterosklerosis atau CVD. (Christian *et al*, 2005).

Hasil korelasi antara GDP dengan jenis kelamin (Tabel 5.1.3) yaitu pada populasi perempuan dengan jumlah sampel 23 nilai korelasinya adalah -0,037 ($p=0,893$). Sedangkan pada laki-laki dengan jumlah sampel 22 nilai korelasinya adalah -0,422 ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan pada kelompok laki-laki korelasi antara GDP dan CEPs semakin kuat, yaitu apabila GDP tinggi pada laki-laki maka kadar CEPs semakin rendah. Didukung pula oleh penelitian Stauffer (2008) yang membahas tentang hubungan jenis kelamin dengan kadar CEPs pada *middle-age adult*. Penelitian ini menggunakan 58 sampel, 29 laki-laki (57 ± 1 tahun) dan 29 perempuan (58 ± 1 tahun). Hasil dari penelitian ini adalah tidak adanya pengaruh jenis kelamin dengan jumlah CEPs pada *middle-age adult*, akan tetapi jenis kelamin berpengaruh dengan aktivitas migrasi dari CEPs. Didapatkan aktivitas migrasi dari CEPs 40% lebih tinggi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini disebabkan karena perempuan memiliki

hormon estrogen yang berperan dalam membantu aktivitas mobilisasi CEPs dari sumsum tulang.

Hasil korelasi antara pasien DM dengan obesitas sentral terdapat pada tabel 5.1.3 ($GDP \geq 100 \text{ mg/dl}$, lingkar perut perempuan $\geq 80 \text{ cm}$, lingkar perut laki-laki $\geq 90 \text{ cm}$) dengan kadar CEPs ($n=31$) adalah $-0,441$ ($p < 0,05$). Hasil ini didukung pula oleh penelitian mengenai pengaruh obesitas terhadap kadar CEPs yang dibahas oleh Westerweel dkk tahun 2008. Penelitian ini menggunakan 19 responden laki-laki dengan BMI $30,2 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$ dan *body fat* $31 \pm 3\%$. Hasil dari penelitian ini adalah adanya penurunan kadar CEPs pada pasien sindrom metabolik dengan obesitas sentral.

Beberapa studi telah menunjukkan hiperglikemia akut dapat mengganggu vasodilatasi endotelium pada subyek sehat dan lebih lanjut pada pasien sindroma metabolik. Penemuan ini mengindikasikan hubungan yang mungkin terjadi antara gula darah puasa dan fungsi endotel pada manusia (Shahab, 2008). Bukti lain dari dampak negatif dari hiperglikemia pada CEPs diungkapkan oleh Kränkel (2011) yang menunjukkan bahwa budidaya sel mononuklear darah perifer (MNCs) dari donor sehat dalam kondisi hiperglikemia dikaitkan dengan penurunan jumlah CEPs yang signifikan (Kränkel, 2011).

Hasil korelasi antara pasien DM dengan hipertensi ($GDP \geq 100 \text{ mg/dl}$, tekanan darah $\geq 130/85 \text{ mmHg}$, $n=15$) dengan kadar CEPs adalah $-0,439$ ($p=0,102$). Hasil ini menunjukkan bahwa apabila tekanan darah tinggi pada pasien dengan DM maka kadar CEPs akan turun. CEPs juga memiliki kaitan dengan pasien hipertensi sebab CEPs berperan dalam *repairing* vaskuler. Namun, hipertensi mempercepat proses penuaan CEPs melalui stress oksidatif dan inaktivasi telomerase. Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa LDL teroksidasi dan Ang II menginduksi penuaan CEPs melalui stress oksidatif. Ang II

berkontribusi terhadap stress oksidatif. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Imanishi *dkk* (2005) juga menunjukkan bahwa aktivitas telomerase CEPs menurun pada penderita hipertensi. Aktivitas telomerase berperan untuk memperpanjang masa hidup dan aktivitas fungsional dari sel endotel.

Hasil korelasi antara pasien DM dengan dislipidemia ($GDP \geq 100$ mg/dl dan Trigliserida ≥ 150 mg/dl, $n=15$) dengan kadar CEPs adalah $-0,331$ ($p<0,05$). Pada sindroma metabolik, kadar profil lipid meningkat sehingga berpotensi merusak endotel pembuluh darah. Ketika terjadi kerusakan endotel pembuluh darah, seharusnya ada sel yang memperbaiki kerusakan tersebut, yaitu CEPs. Namun, pada pasien dengan sindroma metabolik, CEPs tidak berfungsi sebagaimana mestinya, sehingga kerusakan tetap ada dan LDL dapat masuk ke tunika intima dan teroksidasi yang membentuk LDL teroksidasi. LDL yang teroksidasi lebih berpotensi menimbulkan suatu abnormalitas daripada LDL yang tidak teroksidasi. (Catapano et al, 2000).

Lebih lanjut lagi, hasil korelasi pasien dengan DM, hipertensi, dan dislipidemia atau pasien sindrom metabolik ($n=12$) dengan kadar CEPs adalah $-0,639$ ($p<0,05$). Hasil korelasi lain yaitu pasien dengan DM, hipertensi dan obesitas sentral ($n=14$) dengan kadar CEPs adalah $-0,504$ ($p=0.066$). Kombinasi lain yaitu pasien dengan DM, hipertensi, obesitas sentral, dan dislipidemia dengan kadar CEPs ($n=10$) memiliki nilai korelasi sebesar $-0,621$ ($p=0,055$). Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan sindroma metabolik memiliki korelasi yang cukup kuat terhadap penurunan kadar CEPs dalam darah. Hal ini diungkapkan pula oleh Devaraj (2011) yang menyatakan bahwa pasien dengan sindrom metabolik mengalami penurunan jumlah dan fungsi CEPs. Disfungsi CEPs ini juga dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler pada pasien sindrom metabolik.

Selain itu, riwayat penyakit juga berperan pada pengurangan jumlah CEPs seperti pada pasien transplantasi jantung dengan vaskulopati. Tingkat CEPs secara signifikan menurun pada pasien setelah stroke dan pada pasien aterosklerosis (termasuk tanpa stroke yang klinis) di antaranya pada pasien infark serebral. Dalam studi terakhir, jumlah CEPs juga berkorelasi dengan aliran darah regional pada hipoperfusi otak kronis (Shantsila, 2012).

Faktor lain yang menyebabkan hasil penelitian ini berkorelasi lemah adalah konsumsi obat-obatan yang tidak diintervensi oleh peneliti. Pada penelitian Fadini (2010) dilakukan observasi dan pendeteksian kadar CEPs pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang diberikan obat tambahan DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) dibandingkan yang hanya diberikan metformin dan/atau segregator insulin selama 4 minggu. CEPs diyakini diregulasi oleh SDF-1 α (masih dalam penelitian) dan menurun jumlahnya pada pasien DM tipe 2 dan SDF-1 α adalah substrat dari DPP-4 sehingga dengan pemberian DPP-4 Inhibitor diharapkan level SDF-1 α dapat meningkat dan CEPs meningkat. Hasil dari penelitian ini menunjukkan pada pasien DM tipe 2 yang mendapatkan tambahan obat DPP-4 Inhibitor mengalami peningkatan kadar CEPs yang signifikan dibandingkan dengan yang hanya menggunakan metformin dan/atau segregator insulin.

Faktor resiko lain yang mempengaruhi adalah merokok yang merupakan prediktor yang signifikan dari berkurangnya sirkulasi dan jumlah CEPs. Jumlah CEPs yang beredar berkorelasi terbalik dengan jumlah rokok yang dikonsumsi. CEPs akan mengalami apoptosis lebih cepat pada perokok berat dibandingkan dengan orang yang tidak merokok. Selain itu, berhenti merokok juga dikaitkan dengan peningkatan angka CEPs. Jika pasien merokok kembali, jumlah CEPs turun dengan cepat ke tingkat sebelum berhenti merokok (Shantsila, 2012).

Dalam penelitian ini peneliti kurang memperhatikan pemakaian obat dan riwayat penyakit pada pasien, serta riwayat merokok sehingga kadar GDP yang rendah dapat disebabkan karena pasien mengkonsumsi obat saat pengambilan darah dan hasil GDP yang tinggi dapat disebabkan oleh penyakit jantung dan penyakit infeksi lainnya yang diderita oleh pasien.

Korelasi yang bersifat lemah ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut dengan limitasi dari diversitas responden dan intervensi yang lebih dalam. Beberapa hal seperti riwayat penyakit, riwayat pengobatan, riwayat merokok, dan tingkat kepatuhan responden masih belum diketahui dan diintervensi sehingga penelitian yang menitikberatkan kepada hal-hal tersebut diatas diperlukan agar dapat diketahui faktor-faktor yang berperan terhadap menurunnya kadar EPC di dalam darah.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat korelasi negatif dan bermakna antara GDP dan CEPs namun korelasinya bersifat lemah. Dari uji regresi linier didapatkan *R Square* sebesar 0,102 yang artinya persentase pengaruh dari GDP terhadap penurunan kadar CEPs di dalam darah adalah 10,2%.

7.2 Saran

Adapun saran yang peneliti berikan sebagai bahan evaluasi dan penelitian selanjutnya adalah :

- Adanya penelitian lebih lanjut mengenai usia dan jenis kelamin responden dengan kadar CEPs sehingga dapat diketahui pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar CEPs.
- Adanya penelitian lebih lanjut yang mengintervensi riwayat penyakit, riwayat pengobatan, riwayat merokok yang lebih ketat sehingga hasil identifikasi variabel lebih valid.
- Adanya penelitian lebih lanjut dengan menambah jumlah sampel sehingga dapat meningkatkan angka korelasi yang signifikan antara kadar GDP terhadap kadar CEPs pada pasien sindroma metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC Jr. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 120:1640 – 1645.

Alberti KG, Zimmet PZ. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15:539 –553.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2005. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 366:1059 –1062.

Chen MC, Yung-Hsiang, Yip HK, Chen CJ. 2007. High Glucose Impairs Early and Late Endothelial Progenitor Cells by Modifying Nitric Oxide–Related but Not Oxidative Stress–Mediated Mechanisms. *Diabetes*, Vol. 56 June 2007.

Chen, Ben-Chung Cheng, Steven Leu, Cheuk KS, Sarah Chua, Chia HY. 2010. Circulating Level of Endothelial Progenitor Cells in Healthy Taiwanese. *Acta Cardiol Sin* 2010;26:94_101.

Churdchomjan W, Kheolamai P, Manochantr S, Tapanadechopone P, Tantrawatpan C, U-pratya Y, Issaragrisil S. 2010. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control. *BMC Endocrine Disorders*. 10:5.

Devaraj , Sridevi, Jialal, Ishwarlal. 2012. Dysfunctional Endothelial Progenitor Cells in Metabolic Syndrome. Hindawi Publishing Corporation Experimental Diabetes Research, Article ID 585018.

Fadini GP, Pucci L, Vanacore R, Miccoli R, Penno G. 2006. Peripheral Blood CD34⁺ KDR⁺ Endothelial Progenitor Cells Are Determinants of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged General Population. *Stroke*. 37:2277-2282.

Fadini , Pucci L, Vanacore R, Miccoli R, Penno G. 2006. Endothelial Progenitor Cells and the Diabetic Paradox. *Diabetes Care*.

Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. 2007. Glucose Tolerance is Negatively Associated with Circulating Progenitor Cell Levels. *Diabetologia*. 50:2156–2163.

Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. 2007. Significance of Endothelial Progenitor Cells in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care*.

Frisca, Sardjono CT, Sandra F. 2008. Ekspansi Endothelial Progenitor Cell. *Cermin Dunia Kedokteran* 161/vol.35 no.2.

Frisca, Sardjono CT, Sandra F. 2008. Berbagai Paradigma Pendefinisian *Endothelial Progenitor Cells*. *JKM*. Vol.8 No.1: 78 – 86.

Georgescu, Adriana. 2011. Vascular Dysfunction in Diabetes: The Endothelial Progenitor Cells as New Therapeutic Strategy. *World J Diabetes*. 2(6): 92-97.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.

Hamed S, Brenner B, and Roguin A. 2011. Nitric Oxide : a Key Factor Behind the Dysfunctionality of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus Type-2. *Cardiovascular Research*; 91, 9-15.

Handajani, Aicher A, Adler K, Urbich C. 2009. The Effect of Oxygenated Water in Diabetes Mellitus. *Med J Indones*. 18: 102-7.

Heiss, Christian MD., Stefanie Keymel, MS, Ulrike Niesler, MS, Jutta Ziemann, BS, Malte Kelm, MD, Christoph Kalka, MD. 2005. Impaired Progenitor Cell Activity in Age-Related Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1441-8.

Imanishi T., Moriwaki C., Hano T., Nishio I. 2005. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 23:1831-1837.

Kusumadewi, Sri. 2009. Aplikasi Informatika Medis untuk Penatalaksanaan Diabetes Melitus secara Terpadu. Makalah disajikan dalam Seminar Nasional Aplikasi Teknologi Informasi 2009 (SNATI 2009) di Yogyakarta, 20 Juni 2009.

Liao YF, Chen LL, Zeng TS, Li YM, Yu F, Hu LJ, and Yue L. 2010. Number of circulating endothelial progenitor cells as a marker of vascular endothelial function for type 2 diabetes. *Vascular Medicine*. 15: 279.

Nababan S dan Okki. 2007. Peranan Endothelial Progenitor Cell dalam Neovaskularisasi. *Cermin Dunia Kedokteran* vol. 34 no. 5/158.

Nababan S dan Okki. 2010. Peranan Endothelial Progenitor Cell (EPC) pada Neovaskularisasi. www.selpunca.org.

Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. 2006. Metabolic Syndrome, inflammation and Atherosclerosis. *Vascular Health and Risk Management* . 2(2) 145–152.

Scaglione R, Chiara TD, Argano C, Corrao S, and Licata G. 2010. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. Vol. 1(3), pp. 27-35.

Shantsila E, Timothy W, Gregory Y, Lip MD. 2007. Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disorder. *J Am Coll Cardiol*. 49:741-752.

Stauffer, Brian L, Owen J. MacEneaney, Erich J. Kushner, Jennifer N. Cecha, Jared J. Greiner, Christian M. Westby, and Christopher A. DeSouza. 2008. Gender and Endothelial Progenitor Cell Number in Middle-Aged Adults. *Artery Res*. November ; 2(4): 156–160.

Stefano VD, Cencioni C, Zaccagnini G, Magenta A, Capogrossi MC, and Martelli F. 2009. p66^{ShcA} Modulates Oxidative Stress and Survival of Endothelial Progenitor Cells in Response to High Glucose. *Cardiovascular Research*. 82, 421–429.

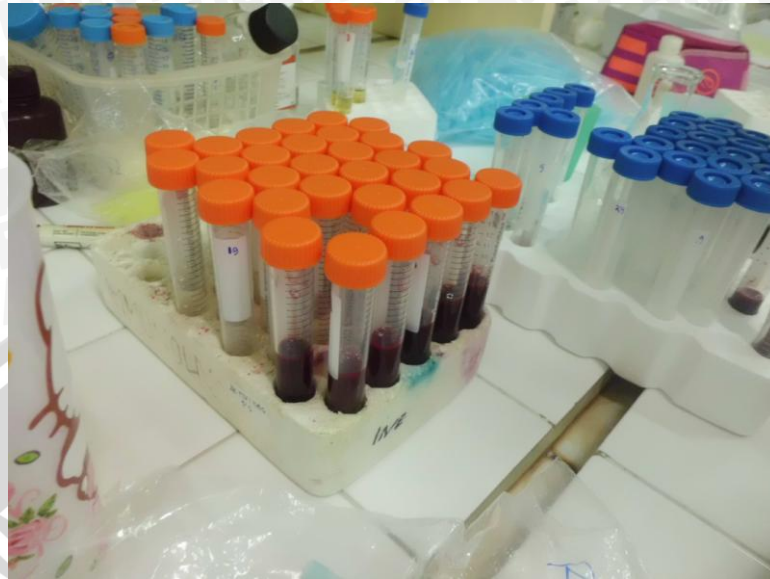
Tepper OM, *et all*. 2002. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation*. 106: 343-353.

The IDF Consensus Worldwide. 2006. Definition of the Metabolic Syndrome.. International Diabetes Federation. Belgium.

Westerweel , Peter E., Frank L.J. Visseren, Gideon R. Hajer, Jobien K. Olijhoek, Imo E. Hoefer, Petra de Bree, Shahin Rafii, Pieter A. Doevendans, and Marianne C. Verhaar. 2008. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ ezetimibe combination therapy. *European Heart Journal*. 29, 2808–2817.



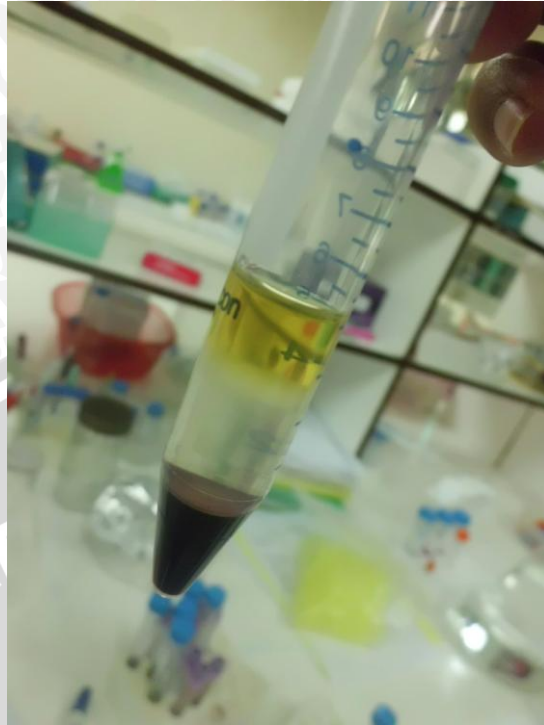
Lampiran 1 Dokumentasi Penelitian



Gambar 1 Sampel darah yang telah dipindah ke Falcon 15 ml



Gambar 2 Proses Sentrifugasi



Gambar 3 Hasil sentrifugasi



Gambar 4 Pengambilan cincin Buffy Coat



Gambar 5 Antibodi CD34



Gambar 6 Flowcytometry FACSCalibur

Lampiran 2 Tabel Statistik

Uji Normalitas GDP sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test			GDP	EPC
N			45	45
Normal Parameters ^a	Mean		182.11	.0249
	Std. Deviation		88.542	.04373
Most Extreme Differences	Absolute		.116	.322
	Positive		.116	.322
	Negative		-.113	-.285
Kolmogorov-Smirnov Z			.777	2.162
Asymp. Sig. (2-tailed)			.582	.000
a. Test distribution is Normal.				

Uji Normalitas GDP setelah ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test			GDP	CEPs
N			45	34
Normal Parameters ^a	Mean		182.11	-1.7174
	Std. Deviation		88.542	.40144
Most Extreme Differences	Absolute		.116	.347
	Positive		.116	.347
	Negative		-.113	-.241
Kolmogorov-Smirnov Z			.777	2.026
Asymp. Sig. (2-tailed)			.582	.001
a. Test distribution is Normal.				

Uji Korelasi Spearman (GDP dan CEPs)

Correlations

			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.364 [*]
		Sig. (2-tailed)	.	.034
		N	45	34
	CEPs	Correlation Coefficient	-.364 [*]	1.000
		Sig. (2-tailed)	.034	.
		N	34	34

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Mean±SD GDP dan CEPs

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GDP	45	182.11	88.542	13.199
CEPs	45	.0249	.04373	.00652

Regresi Linier GDP dan CEPs

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.320 ^a	.103	.082	.04190

a. Predictors: (Constant), GDP

Median CEPs

Statistics

CEPs

N	Valid	45
	Missing	5
Median		.0100

Uji Normalitas Responden Usia 40-49 tahun sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		10	10
Normal Parameters ^a	Mean	184.90	.0190
	Std. Deviation	125.696	.02470
Most Extreme Differences	Absolute	.243	.442
	Positive	.243	.442
	Negative	-.220	-.221
Kolmogorov-Smirnov Z		.767	1.398
Asymp. Sig. (2-tailed)		.599	.040
a. Test distribution is Normal.			

Uji Normalitas Responden Usia 40-49 tahun setelah ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	CEPs
N		10	8
Normal Parameters ^a	Mean	184.90	-1.7971
	Std. Deviation	125.696	.37614
Most Extreme Differences	Absolute	.243	.455
	Positive	.243	.455
	Negative	-.220	-.295
Kolmogorov-Smirnov Z		.767	1.288
Asymp. Sig. (2-tailed)		.599	.073
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Spearman (responden usia 40-49 tahun)

Correlations

			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.203
		Sig. (2-tailed)	.	.630
		N	10	8
	CEPs	Correlation Coefficient	-.203	1.000
		Sig. (2-tailed)	.630	.
		N	8	8

Uji Normalitas Responden Usia 50-59 tahun sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		18	18
Normal Parameters ^a	Mean	186.17	.0161
	Std. Deviation	87.923	.01975
Most Extreme Differences	Absolute	.157	.344
	Positive	.157	.344
	Negative	-.130	-.207
Kolmogorov-Smirnov Z		.667	1.458
Asymp. Sig. (2-tailed)		.766	.028
a. Test distribution is Normal.			

Uji Normalitas Responden Usia 50-59 tahun setelah ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	CEPs
N		18	13
Normal Parameters ^a	Mean	186.17	-1.7802
	Std. Deviation	87.923	.32311
Most Extreme Differences	Absolute	.157	.367
	Positive	.157	.367
	Negative	-.130	-.248
Kolmogorov-Smirnov Z		.667	1.324
Asymp. Sig. (2-tailed)		.766	.060
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Spearman (responden usia 50-59 tahun)

Correlations

			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.448
		Sig. (2-tailed)	.	.125
		N	18	13
	CEPs	Correlation Coefficient	-.448	1.000
		Sig. (2-tailed)	.125	.
		N	13	13

Uji Normalitas Responden Usia 60-69 tahun

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		17	17
Normal Parameters ^a	Mean	176.18	.0376
	Std. Deviation	66.312	.06495
Most Extreme Differences	Absolute	.139	.313
	Positive	.125	.313
	Negative	-.139	-.281
Kolmogorov-Smirnov Z		.572	1.290
Asymp. Sig. (2-tailed)		.899	.072
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Pearson (responden usia 60-69 tahun)

Correlations			
		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.560 [*]
	Sig. (2-tailed)		.019
	N	17	17
EPC	Pearson Correlation	-.560 [*]	1
	Sig. (2-tailed)	.019	
	N	17	17

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uji Normalitas Responden Perempuan sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test			
		GDP	EPC
N		23	23
Normal Parameters ^a	Mean	213.22	.0122
	Std. Deviation	102.213	.01650
Most Extreme Differences	Absolute	.211	.378
	Positive	.211	.378
	Negative	-.108	-.230
Kolmogorov-Smirnov Z		1.014	1.815
Asymp. Sig. (2-tailed)		.255	.003
a. Test distribution is Normal.			

Uji Normalitas Responden Perempuan setelah ditransformasi

Correlations				
			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.037
		Sig. (2-tailed)	.	.893
		N	23	16
	CEPs	Correlation Coefficient	-.037	1.000
		Sig. (2-tailed)	.893	.
		N	16	16

Uji Korelasi Spearman Responden Perempuan

Correlations				
			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.037
		Sig. (2-tailed)	.	.893
		N	23	16
	CEPs	Correlation Coefficient	-.037	1.000
		Sig. (2-tailed)	.893	.
		N	16	16

Uji Normalitas Responden Laki-laki

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		22	22
Normal Parameters ^a	Mean	149.59	.0382
	Std. Deviation	57.560	.05795
Most Extreme Differences	Absolute	.120	.262
	Positive	.120	.262
	Negative	-.098	-.255
Kolmogorov-Smirnov Z		.563	1.231
Asymp. Sig. (2-tailed)		.910	.097
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Pearson Responden Laki-laki

Correlations

		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.422
	Sig. (2-tailed)		.050
	N	22	22
EPC	Pearson Correlation	-.422	1
	Sig. (2-tailed)	.050	
	N	22	22

Uji Normalitas Pasien DM dan Obesitas sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		31	31
Normal Parameters ^a	Mean	207.06	.0174
	Std. Deviation	88.605	.01983
Most Extreme Differences	Absolute	.181	.356
	Positive	.181	.356
	Negative	-.118	-.190
Kolmogorov-Smirnov Z		1.009	1.980
Asymp. Sig. (2-tailed)		.260	.001
a. Test distribution is Normal.			

Uji Normalitas Pasien DM dan Obesitas setelah ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	CEPs
N		31	23
Normal Parameters ^a	Mean	207.06	-1.7592
	Std. Deviation	88.605	.32795
Most Extreme Differences	Absolute	.181	.377
	Positive	.181	.377
	Negative	-.118	-.231
Kolmogorov-Smirnov Z		1.009	1.809
Asymp. Sig. (2-tailed)		.260	.003
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Spearman Pasien DM dan Obesitas

Correlations

			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.441 [*]
		Sig. (2-tailed)	.	.035
		N	31	23
	CEPs	Correlation Coefficient	-.441 [*]	1.000
		Sig. (2-tailed)	.035	.
		N	23	23

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uji Normalitas Pasien DM dan Hipertensi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		15	15
Normal Parameters ^a	Mean	225.33	.0187
	Std. Deviation	106.879	.01922
Most Extreme Differences	Absolute	.213	.341
	Positive	.213	.341
	Negative	-.169	-.166
Kolmogorov-Smirnov Z		.823	1.319
Asymp. Sig. (2-tailed)		.507	.062

a. Test distribution is Normal.

--	--

Uji Korelasi Pearson Pasien DM dan Hipertensi

Correlations			
		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.439
	Sig. (2-tailed)		.102
	N	15	15
EPC	Pearson Correlation	-.439	1
	Sig. (2-tailed)	.102	
	N	15	15

Uji Normalitas Pasien DM dan Dislipid (TG) sebelum ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test			
		GDP	EPC
N		31	31
Normal Parameters ^a	Mean	184.90	.0184
	Std. Deviation	60.946	.02099
Most Extreme Differences	Absolute	.122	.365
	Positive	.122	.365
	Negative	-.087	-.191
Kolmogorov-Smirnov Z		.680	2.032
Asymp. Sig. (2-tailed)		.744	.001
a. Test distribution is Normal.			

Uji Normalitas Pasien DM dan Dislipid (TG) setelah ditransformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	CEPs
N		31	24
Normal Parameters ^a	Mean	184.90	-1.7631
	Std. Deviation	60.946	.33486
Most Extreme Differences	Absolute	.122	.385
	Positive	.122	.385
	Negative	-.087	-.240
Kolmogorov-Smirnov Z		.680	1.888
Asymp. Sig. (2-tailed)		.744	.002
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Spearman Pasien DM dan Dislipid (TG)

Correlations

			GDP	CEPs
Spearman's rho	GDP	Correlation Coefficient	1.000	-.331
		Sig. (2-tailed)	.	.014
		N	31	24
	CEPs	Correlation Coefficient	-.331	1.000
		Sig. (2-tailed)	.114	.
		N	24	24

Uji Normalitas Pasien DM, Hipertensi, Dislipid

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		12	12
Normal Parameters ^a	Mean	181.25	.0225
	Std. Deviation	54.466	.02179
Most Extreme Differences	Absolute	.205	.300
	Positive	.205	.300
	Negative	-.122	-.151
Kolmogorov-Smirnov Z		.710	1.040
Asymp. Sig. (2-tailed)		.694	.230
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Pearson Pasien DM, Hipertensi, Dislipid

Correlations

		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.639 [*]
	Sig. (2-tailed)		.025
	N	12	12
EPC	Pearson Correlation	-.639 [*]	1
	Sig. (2-tailed)	.025	
	N	12	12

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uji Normalitas Pasien DM, Hipertensi, Obesitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		14	14
Normal Parameters ^a	Mean	216.07	.0221
	Std. Deviation	114.363	.02259
Most Extreme Differences	Absolute	.253	.347
	Positive	.253	.347
	Negative	-.186	-.164
Kolmogorov-Smirnov Z		.946	1.300
Asymp. Sig. (2-tailed)		.332	.068
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Pearson Pasien DM, Hipertensi, Obesitas

Correlations

		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.504
	Sig. (2-tailed)		.066
	N	14	14
EPC	Pearson Correlation	-.504	1
	Sig. (2-tailed)	.066	
	N	14	14

Uji Normalitas Pasien DM, Hipertensi, Obesitas, Dislipid

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GDP	EPC
N		10	10
Normal Parameters ^a	Mean	180.50	.0190
	Std. Deviation	50.018	.02025
Most Extreme Differences	Absolute	.236	.372
	Positive	.236	.372
	Negative	-.125	-.174
Kolmogorov-Smirnov Z		.746	1.175
Asymp. Sig. (2-tailed)		.634	.126
a. Test distribution is Normal.			

Uji Korelasi Pearson Pasien DM, Hipertensi, Obesitas, Dislipid

Correlations

		GDP	EPC
GDP	Pearson Correlation	1	-.621
	Sig. (2-tailed)		.055
	N	10	10
EPC	Pearson Correlation	-.621	1
	Sig. (2-tailed)	.055	
	N	10	10

Lampiran 3 Tabel Karakteristik Deskriptif Responden

No.	P/L	Usia (thn)	BB (kg)	TB (m)	BMI (kg/m ²)	LP (cm)	TD (mmHg)	GDP (mg/dL)	HbA1C (ng/dl)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	EPC (%)
1	P	61	85	1,55	35,38	112,5	111/71	102	20,375	220	154	32,7	156,5	0
2	P	63	64	1,55	26,64	88	125/64	206	17,375	188	167	34,6	120	0.01
3	P	48	70	1,5	31,11	97,5	132/72	236	34,125	255	219	46,1	165,1	0
4	P	52	56	1,54	23,61	80	145/95	243	7,875	292	456	31,9	168,9	0
5	P	63	62	1,5	27,56	95	148/68	215	6,875	192	176	37,5	119,3	0
6	P	50	69	1,62	26,29	96	132/71	330	23,625	258	245	40,5	168,5	0.01
7	P	46	56	1,46	26,27	80	120/73	132	6,5	214	152	39,7	143,9	0.01
8	P	60	44	1,47	20,36	74,5	120/80	229	16,5	230	171	27,9	167,9	0.01
9	P	65	46	1,5	20,44	84,5	136/63	236	34,125	212	329	20	126,2	0
10	P	55	60	1,53	25,63	89	112/70	167	14,25	220	221	27,2	148,6	0.01
11	P	46	48	1,54	20,24	77	100/60	139	16,125	181	155	27,6	122,4	0.07
12	P	57	85	1,48	38,81	112	131/71	141	23,5	196	183	24,2	135,2	0.05
13	P	62	64	1,5	28,44	97	121/72	326	10,375	182	211	20,9	118,9	0.02
14	P	56	62	1,54	26,14	94,5	171/96	403	12,125	244	144	44,6	176,6	0
15	P	63	60	1,49	27,03	90	115/70	126	9	245	309	26,4	156,8	0.01
16	P	62	66	1,44	31,83	107	140/80	209	28,25	220	125	32,7	162,3	0.01
17	P	44	61	1,52	26,40	88	142/100	514	16	259	140	58,9	172,1	0.01
18	P	62	57	1,44	27,49	91,5	127/81	227	16,125	205	120	74,2	106,8	0.02
19	P	43	54	1,51	23,68	87	130/78	190	16,625	237	150	52,4	154,6	0.01
20	P	57	90	1,65	33,06	113	120/80	204	14	244	153	45,3	168,1	0.01
21	P	56	63	1,56	25,89	97	130/90	149	13,125	135	153	27,8	76,6	0.01
22	P	52	67	1,65	24,61	89	130/80	87	14,75	236	323	26,2	145,2	0
23	P	53	69	1,56	28,35	93	100/75	93	7,25	182	66	33,4	135,4	0.01
24	L	53	72	1,63	27,10	98	163/101	93	9,375	205	261	56	96,8	0.02
25	L	50	85	1,75	27,76	101	140/90	158	7,25	287	172	53,8	198,8	0.01
26	L	61	90	1,64	33,46	114	137/85	169	23,875	178	179	33,8	108,4	0.01
27	L	59	90	1,67	32,27	102	129/81	149	10,125	171	160	18,2	120,8	0.06
28	L	60	85	1,7	29,41	103	140/87	142	15,125	152	262	17,1	82,5	0.04
29	L	55	71	1,6	27,73	98	143/85	176	18,625	159	274	21,6	82,6	0.01
30	L	60	61	1,55	25,39	93	145/100	155	18,875	159	274	21,6	82,6	0.04
31	L	51	50	1,54	21,08	77,5	130/90	256	19,25	328	228	37,7	244,7	0.02
32	L	48	86	1,65	31,59	97,5	136/82	114	3,875	205	155	60	114	0.06
33	L	52	60	1,61	23,15	82,5	137/74	198	35,375	221	175	74	112	0
34	L	50	79	1,68	27,99	103	155/99	285	14,875	187	227	50	91,6	0.01
35	L	42	67	1,66	24,31	89	120/85	125	9,25	202	322	42	95,6	0.01
36	L	54	97	1,65	35,63	106	138/85	123	19,5	210	203	39	130,4	0.06
37	L	61	60	1,63	22,58	84,5	130/84	106	17,375	160	224	40,7	74,5	0.01
38	L	62	64	1,58	25,64	95	145/91	205	18,375	255	322	48,1	142,5	0
39	L	49	60	1,65	22,04	84	132/88	213	26,625	246	140	45	173	0.01
40	L	69	89	1,69	31,16	107	130/88	189	5,25	186	141	35,3	122,5	0.05
41	L	49			32,28	103	130/80	98	21,375	200	225	40,2	114,8	0.01
42	L	53	82	1,72	27,72	98,5	120/80	96	16,25	264	211	27,9	193,9	0
43	L	40	97	1,65	35,63	106	120/70	88	27	177	92	33,1	125,5	0
44	L	63	61	1,65	22,41	100	120/70	78	15,625	150	62	50,5	87,1	0.19
45	L	60	59	1,62	22,48	81	125/80	75	35,375	154	63	40,6	100,8	0.22

Lampiran 4 Lembar Informasi

LEMBAR INFORMASI

Judul Penelitian : Korelasi antara circulating Endothelial Progenitor Cell (EPC) dengan Gula Darah Puasa pada Pasien Rawat Jalan Sindroma Metabolik di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang

Peneliti : Krissantias Sutanto
Mahasiswa Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
(Nomor telepon yang dapat dihubungi bila ada pertanyaan:
087759839525)

Pembimbing : I. dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD
II. Dr.dr.Retty Ratnawati, M.Sc

1. Saya sebagai peneliti, dengan ini meminta Saudara/i untuk berpartisipasi dengan suka rela dalam penelitian yang berjudul “Korelasi antara *circulating Endothelial Progenitor Cell* (EPC) dengan Gula Darah Puasa pada Pasien Rawat Jalan Sindroma Metabolik di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang”.
2. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara gula darah puasa dengan kadar *circulating Endothelial Progenitor Cell* (EPC) pada pasien sindrom metabolik.
3. Manfaat yang akan Saudara dapatkan jika berpartisipasi dalam penelitian ini adalah bertambahnya pengetahuan tentang gula darah puasa dan EPC yang berkaitan dengan komplikasi kardiovaskuler pada pasien sindrom metabolik, sehingga pasien bisa melakukan pencegahan dini, baik medikamentosa maupun perubahan gaya hidup.
4. Penelitian ini akan diikuti oleh 49 responden yang akan berlangsung selama $\pm$ 15 menit untuk masing-masing responden. Penelitian ini meliputi pemeriksaan fisik (tekanan darah, berat badan, tinggi badan, lingkaran pinggang) dan pengambilan sampel darah sebanyak 5 cc. Tempat penelitian di Poli Penyakit Dalam RS dr.Saiful Anwar Malang. Waktu penelitian sesuai kesepakatan antara Saudara/i dengan peneliti. Saudara/i diminta puasa 8-10 jam sebelum penelitian.

5. Penelitian ini tidak membahayakan bagi keselamatan dan kesehatan saudara.
6. Saudara/i berhak menentukan pilihan bersedia atau tidak bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini tanpa ada paksaan dari siapapun.
7. Apabila telah bersedia, selama proses penelitian Saudara/i juga berhak untuk mengundurkan tanpa dikenakan sanksi apapun.
8. Identitas Saudara/i akan tetap dirahasiakan oleh peneliti.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Peneliti,

Krissantias Sutanto
NIM 0910713018

SURAT PERSETUJUAN MENJADI RESPONDEN

(Informed Consent)

Saya telah mendapat penjelasan dengan baik mengenai tujuan dan manfaat penelitian yang berjudul “Korelasi antara circulating Endothelial Progenitor Cell (EPC) dengan Gula Darah Puasa pada Pasien Rawat Jalan Sindroma Metabolik di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang”.

Saya mengerti bahwa saya akan diminta untuk diambil darah sebanyak 10 cc, yang memerlukan waktu 5-10 menit. Saya mengerti bahwa resiko yang akan terjadi dari penelitian ini tidak ada.

Saya mengerti bahwa catatan mengenai data penelitian ini akan dirahasiakan, dan kerahasiaan ini akan dijamin. Informasi mengenai identitas saya tidak akan ditulis pada instrumen penelitian dan akan disimpan secara terpisah di tempat terkunci.

Saya mengerti bahwa saya berhak menolak untuk berperan serta dalam penelitian ini atau mengundurkan diri dari penelitian setiap saat tanpa adanya sanksi atau kehilangan hak-hak saya.

Saya telah diberi kesempatan untuk bertanya mengenai penelitian ini atau mengenai peran serta saya dalam penelitian ini, dan telah dijawab serta dijelaskan secara memuaskan. Saya secara sukarela dan sadar bersedia berperan serta dalam penelitian ini dengan menandatangani Surat Persetujuan Menjadi Responden.

.....2012

Saksi:

Malang,

Responden,

1.

(.....)

(.....)

2.

(.....)

Lampiran 6 Pernyataan Keaslian Tulisan

PENYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Krissantias Sutanto

NIM : 0910713018

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter (PSPD)

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, Februari 2013

Krissantias Sutanto

NIM. 0910713018

